

Grau en Matemàtiques

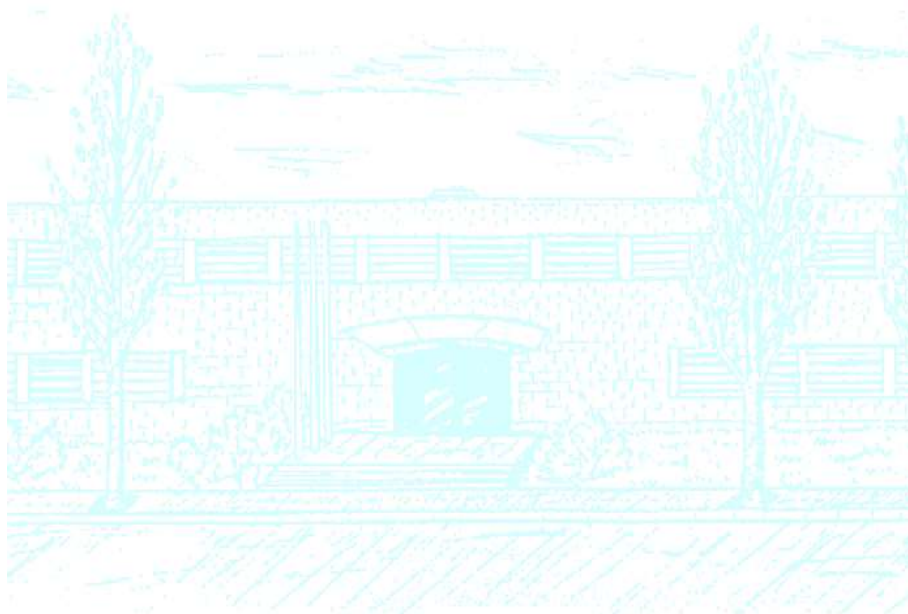
Títol: Mètodes de control discrets per alternants cardíacs

Autora: Nora Wieczorek i Masdeu

Director: Blas Echebarria

Departament: Departament de Física

Convocatòria: 2017-2018



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
FACULTAT DE MATEMÀTIQUES I ESTADÍSTICA

TREBALL DE FINAL DE GRAU

Mètodes de control discrets per alternans cardíacs

Nora Wieczorek i Masdeu

Tutor del treball

Blas Echebarria

4 de setembre de 2018

Agraïments

Vull agrair al Blas la seva dedicació de temps i el suport que m'ha donat durant aquest treball.

Abstract

Els alternans són variacions periòdiques en el potencial d'acció de les cèl·lules cardíques. Aquests poden provocar el pas del ritme normal del cor a la taquicàrdia e inclòs a la fibril·lació, amb la pèrdua de la capacitat de bombeig del cor, que sovint resulta en mort cardíaca sobtada. En aquest treball, tractem els alternans tant a nivell unicel·lular com des d'un teixit unidimensional d'una certa longitud, el qual descriu el comportament que segueix un seguit de cèl·lules tenint en compte els seus enllaços. En primer lloc, estudiem el perquè de la aparició d'alternans i plantejem dos mètodes de control discrets en els que la variable serà el període de batec del cor. Hem vist que la correcció és possible per tot període si els mètodes segueixen una sèrie de condicions. En el teixit cardíac, apliquem les correccions del cas unicel·lular i observem l'efecte que tenen els mètodes al estendre'ls a teixit. En aquest, hem vist que la variable longitud també repercuteix en l'eficàcia dels controls que funcionen de manera similar: deixen de controlar un cop arribada una longitud màxima de teixit.

Paraules Clau: Biologia matemàtica, Biofísica, Dinàmica cardíaca, Alternans cardíacs, Mètodes de control discrets, Estabilitat de sistemes discrets, Mètodes numèrics.

Índex

1	Introducció	10
1.1	Fisiologia a nivell cel·lular	11
1.2	Propagació de l'ona elèctrica	12
1.3	Alternans, el fenomen que volem corregir	13
1.4	Objectius del treball	15
2	Model matemàtic	16
2.1	Model d'una sola cèl·lula (o zero dimensional)	16
2.1.1	Sistema excitable	21
2.1.2	Resolució numèrica	21
2.2	Model del teixit cardíac (unidimensional)	23
2.2.1	Resolució numèrica	24
3	La corba de restitució i la seva estabilitat	27
3.1	Conceptes teòrics de sistemes dinàmics	27
3.2	Plantejament del sistema: la corba de restitució	28
3.2.1	Càlcul numèric de punts de la corba de restitució	29
3.2.2	Càlcul analític de la corba de restitució	30
3.3	Estabilitat del sistema	32
3.4	Resultats numèrics	34
3.4.1	Resultats numèrics pel model zero dimensional	34
3.4.2	Resultats numèrics pel model unidimensional	35
4	1r mètode de control	38
4.1	Cas d'una sola cèl·lula	38
4.1.1	Estabilitat del mètode	39

4.1.2	Resultats numèrics en funció de γ per un període determinat	40
4.1.3	Resultats numèrics en funció del període inicial i de γ	41
4.2	Cas en teixit	42
4.2.1	Resultats numèrics per un període i una longitud determinades	42
4.2.2	Resultats numèrics en funció del període per una longitud determinada .	44
4.2.3	Resultats numèrics en funció de la longitud per a un període determinat	45
5	2n mètode de control, DI constant	47
5.1	Cas d'una sola cèl·lula	47
5.1.1	Estabilitat aplicant el mètode	48
5.1.2	Implementació numèrica	48
5.1.3	Resultats numèrics per un període inicial determinat	48
5.1.4	Resultats numèric en funció del període inicial	49
5.2	Cas en teixit	49
5.2.1	Resultats numèrics per un període i una longitud determinades	49
5.2.2	Resultats numèrics en funció del període per una longitud determinada .	50
5.2.3	Resultats numèrics en funció de la longitud per a un període determinat .	51
6	Comparació dels mètodes	54
7	Conclusions i futurs projectes	56
A	Potencial de Nernst	59
B	Equació del cable	61
C	Aproximació de la corba de restitució per mínims quadrats	63
D	Codis dels programes	65
D.1	Simulació dels models	65
D.1.1	Model d'una sola cèl·lula	65
D.1.2	Model en teixit	66
D.2	Aplicació del Control de l'APD	70
D.2.1	Model d'una sola cèl·lula	70
D.2.2	Model en teixit	72
D.3	Aplicació del Control del DI constant	78

D.3.1	Model d'una sola cèl·lula	78
D.3.2	Model en teixit	81
D.4	Altres programes	88

Capítol 1

Introducció

Actualment, un terç de les morts mundials anuals van associades a malalties cardiovasculars. Aquestes principalment es deuen a problemes a les venes i artèries (arterioesclerosis), que produeixen atacs de cor i accidents cerebrovasculars, o a problemes en la contracció del teixit muscular del cor i per tant en la correcta distribució de la sang. Donada la importància que tenen aquestes malalties, s'han dedicat molts estudis en la modelització del cor, com per exemple [1].

La contracció cardíaca comença quan es produeix un canvi en el potencial de membrana de les cèl·lules cardíques. En condicions normals, aquest canvi en el potencial propaga una ona des del node sinusal, el que ve a ser el marcapassos natural del cor, a través de les aurícules i els ventricles, estructura que podem veure a la Fig. 1.1. Quan es produeixen problemes en la propagació de les ones elèctriques del cor, llavors parlem d'arítmies.

Per a realitzar un estudi d'aquests fenòmens ens podem centrar en l'anàlisi de les dades experimentals (estudis electrofisiològics, electrocardiogrames, imatges òptiques del voltatge i calci contingut al teixit cardíac i ressonàncies magnètiques de l'anatomia i la mecànica del cor) o bé podem modelitzar matemàticament el moviment d'aquest òrgan. Al fer-ho veiem que hi actuaran diferents camps de la física: la mecànica, en la contracció del múscul; la dinàmica de fluids, en la circulació de la sang i l'electrocinètica, en la propagació de les ones elèctriques.

Donat que volem centrar-nos en l'estudi de les arítmies i els fenòmens que les provoquen treballarem amb models que descriuran la propagació elèctrica, però primer ens centrarem en la fisiologia del cor i les seves cèl·lules per tal d'entendre el pas dels corrents elèctrics generats pel node sinusal a la contracció de l'òrgan.

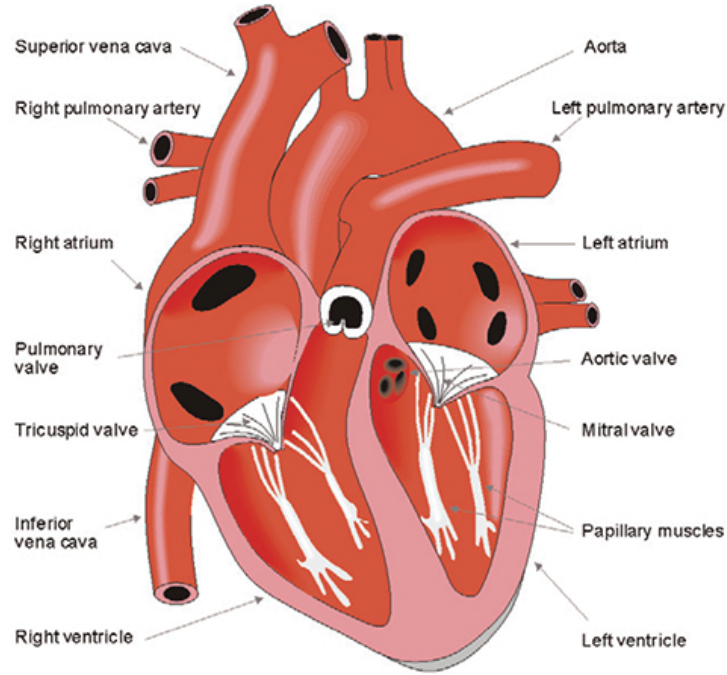


Figura 1.1: El cor i les seves parts. Imatge extreta del llibre [7].

1.1 Fisiologia a nivell cel·lular

Donat que el cor és l'òrgan encarregat de bombejar la sang, la majoria del seu teixit està format per cèl·lules musculars les quals s'anomenen miòcits. Aquestes tenen una longitud de $80 - 100\mu m$ i un diàmetre de $10 - 20\mu m$. Els miòcits tenen una membrana amb permetivitat selectiva que permet que els ions Na^+ , Ca^{2+} circulin a través d'uns canals que estan oberts o tancats en funció del voltatge que presenta la membrana de la cèl·lula a cada instant. Quan està en repòs, el potencial a través de la membrana cel·lular és d'uns $-85mV$. En donar un estímul prou gran el potencial transmembrana augmenta per sobre un potencial llindar i es produeix una resposta per part de la cèl·lula, coneguda com a potencial d'acció. Dels sistemes amb aquest tipus de respostes en diem sistemes excitables. L'amplitud del potencial d'acció cardíac és de l'ordre de $130mV$. Podem observar l'evolució d'aquesta resposta a la Fig.1.2.

En primer lloc, a la fase 0, trobem una pujada molt ràpida del voltatge deguda a l'entrada dels ions de sodi (Na^+). Aquesta ve seguida a la fase 1, de l'expulsió d'ions de potassi i clor (K^+ i Cl^-). Per tal d'equilibrar el segueix la immediata entrada dels ions de calci (Ca^{+2}), els quals produeixen la contracció de la cèl·lula. Un cop acabada l'entrada de calci, a la fase 3, la continuació en la sortida d'ions de potassi produeix una baixada en el potencial que torna a

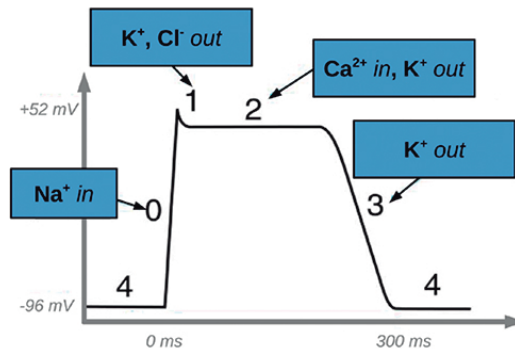


Figura 1.2: Potencial de membrana en funció del temps d'un miòcit: les fases del potencial d'acció. Imatge extreta de l'article [1].

l'estat de repòs el qual anomenem diàstole de la fase 4.

La entrada d'ions Ca^{2+} activa unes proteïnes anomenades miofilaments provocant així la contracció del múscul. Els dos miofilaments principals del múscul cardíac són l'actina i la miosina. Els ions de Calci s'uneixen a una proteïna anomenada troponina, la qual està lligada al filament d'actina. Aquesta unió provoca un canvi de forma a la troponina que exposa zones sobre l'actina, a les quals s'uneix el cap del filament de miosina. Com a resultat, l'actina llisca a través del filament de miosina escurçant el múscul.

Per altra banda, les cèl·lules entre elles estan connectades per unions de gap, les quals permeten la circulació d'ions i la conseqüent propagació de l'impuls elèctric que produeix l'excitació.

1.2 Propagació de l'ona elèctrica

L'activitat cardíaca del cor es genera al node sinusal o node sinoauricular, situat a la part alta de l'aurícula dreta. L'impuls elèctric que genera es propaga en forma d'ona per les aurícules fins a arribar al node atrioventricular. D'aquest surten les fibres de Purkinje, que transmeten ràpidament aquesta ona fins a la part baixa dels ventricles, l'àpex. Finalment, l'ona es propaga de baix cap a dalt a través del múscul ventricular, fet que facilita l'expulsió de la sang, ja que les artèries pulmonar i l'aorta es troben a la part superior dels ventricles dret i esquerre respectivament. Aquesta peculiar propagació dóna lloc a la forma de l'electrocardiograma, la qual podem recordar a la base de la Fig. 1.3: l'ona P, correspon a la propagació a l'aurícula, el complex QRS, que correspon a la despolarització dels ventricles (pujada del potencial d'acció), i l'ona T, la qual correspon a la repolarització dels ventricles (baixada del potencial d'acció). De

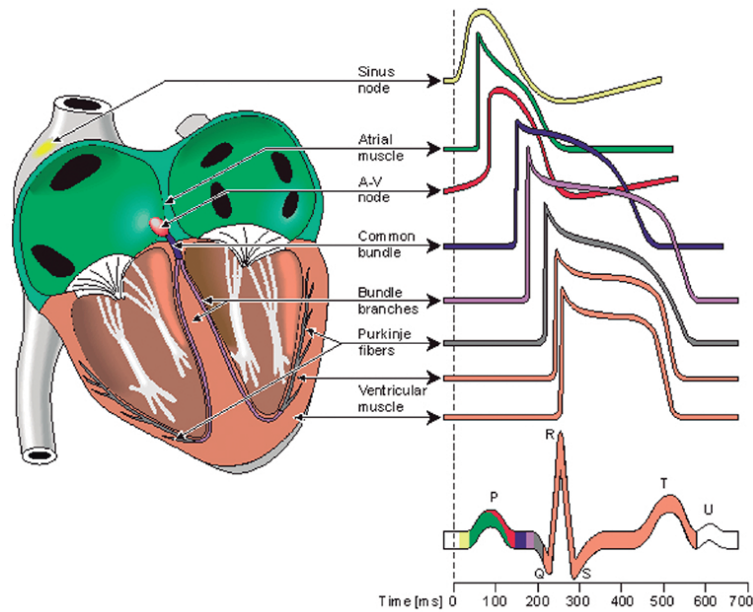


Figura 1.3: Propagació de la ona elèctrica a les diferents parts del cor. Imatge extreta de [7].

manera que si es produeixen canvis en el potencial d'acció ventricular, aquest seran visibles al complex QRS i l'ona T de l'electrocardiograma.

En condicions normals, cas (a) de la Fig. 1.4, la contracció del cor es veu generada per una sola ona elèctrica d'excitació, fet que permet que la contracció sigui coordinada i la sang es bombegi per tot el cos. Si aquesta ona es trenca i en genera una en espiral com la que podem observar al cas (b), s'accelera el pols del cor, i produeix el que anomenem taquicàrdia. Quan combinem diferents ones de freqüències altes, aquestes produeixen un trencament de les ones espirals, com en el cas (c); les cèl·lules del cor es contrauen de forma asíncrona, situació que anomenem fibril·lació. La fibril·lació genera que la sang no circuli pel cos i, com a conseqüència de la no oxigenació de les cèl·lules, la mort.

1.3 Alternans, el fenomen que volem corregir

Els Alternans a l'ona T són oscil·lacions en la durada del potencial d'acció que es poden detectar, ja que generen petits canvis entre batec i batec, als electrocardiogrames.

Els orígens dels alternans poden ser deguts a anomalies en el potencial d'acció i es poden explicar en termes de les propietats restitutives de les cèl·lules cardíques, o poden ser deguts al calci, en el cas dels alternans electromecànics, els quals es produeixen per una alteració en la dinàmica

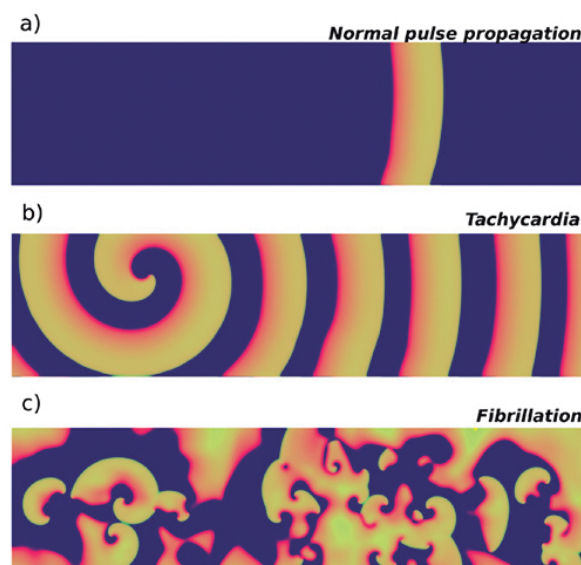


Figura 1.4: Propagació normal del potencial d'acció en teixit (a), ona espiral associada a la taquicardia (b), trencament de les ones espirals associat a la fibril·lació (c). Imatge extreta de l'article [1].

del calci intracel·lular.

Experimentalment, observem que aquests fenòmens es produeixen quan el període (T) entre batec i batec és curt, és a dir, quan augmenta la nostra pulsació. És per això que, per confirmar l'existència dels alternans, es realitza una prova no invasiva d'esforç, mesurant l'amplitud de l'ona T per a diferents cicles quan s'està entre 90 i 110 batecs per minut i detectant si hi ha diferències, com les que podem observar a la Fig.1.5.

A la llarga, aquestes alteracions poden ser molt greus, ja que produeixen el trencament de les ones espirals que es donen en el cas de les taquicàrdies, suposant així el pas a la fibril·lació i, si no s'atura el cor amb una descàrrega elèctrica mitjançant un desfibril·lador, a la mort.

En aquest treball, ens centrarem en els alternans produïts per variacions en el potencial d'acció. És per aquest motiu que introduïrem els termes APD o *Action Potencial Duration/Durada del potencial d'acció* i DI o *Diastolic Interval/Interval diastòlic*. En acabar el potencial d'acció, existeix un interval de temps previ a la següent activació el qual anomenem diàstole. En aquest interval els ventricles s'omplen de sang després de la contracció. Si aquest és massa curt, les cèl·lules no hauran pogut recuperar les propietats elèctriques corresponents, donant a lloc a una durada del potencial d'acció més curta. Vindrà seguit d'una diàstole més llarga que seguirà un nou potencial d'acció més llarg, suposant així una variació del cicle del potencial d'acció.

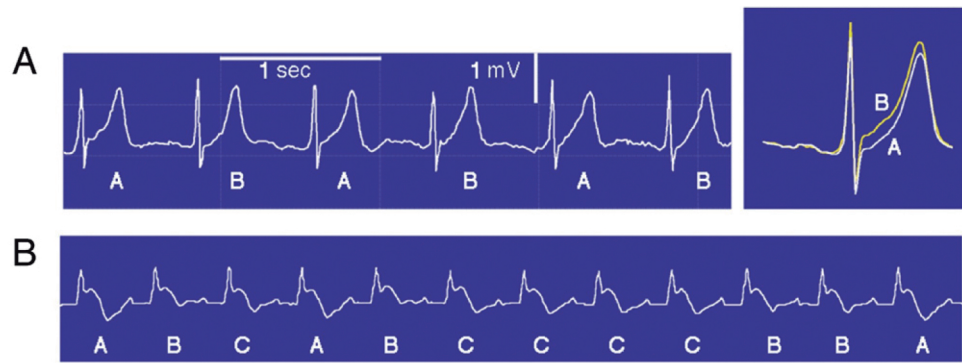


Figura 1.5: Alternans a l'electrocardiograma. Imatge extreta de l'article [2]

Actualment, els metges obten per la implantació de desfibril·ladors en pacients amb alternans, ja que com hem exposat abans, les seves conseqüències a la llarga són molt greus. També existeixen diferents mètodes de control per a corregir aquest fenomen, introduïbles en un dispositiu del tipus marcapassos. És en l'estudi de diferents mètodes en el que se centra aquest treball.

1.4 Objectius del treball

Vista la base biològica en la que es basa el treball, centrarem l'estudi i posterior correcció dels alternans en l'acompliment dels següents objectius:

- A partir d'un model simplificat del comportament elèctric d'una cèl·lula cardíaca, estudiar el sistema dinàmic resultant i les seves inestabilitats (les quals seran els alternans).
- La resolució dels models del comportament elèctric d'una sola cèl·lula i del teixit unidimensional resultant de considerar el seu acoblament, mitjançant mètodes numèrics per equacions diferencials ordinàries i per equacions amb derivades parcials.
- L'aplicació de dos mètodes de control discrets del període T per tal de corregir els alternans que apareixen en els dos models.
- La comparació i l'extracció de conclusions respecte l'eficiència d'aquest mètodes en tots dos models.

Capítol 2

Model matemàtic

En aquest treball, tractarem els alternans tant des de la perspectiva d'una sola cèl·lula, com des d'un teixit unidimensional d'una certa longitud L , el qual descriurà el comportament que segueix un seguit de cèl·lules tenint en compte els seus enllaços.

2.1 Model d'una sola cèl·lula (o zero dimensional)

La membrana cel·lular és semipermeable, permetent el transport d'ions a través de canals iònics. Això suposa que hi hagi una diferència de concentracions iòniques dins i fora la cèl·lula, i en conseqüència, una diferència de potencial.

Podem interpretar que la membrana cel·lular es comporta com un condensador que emmagatzema càrrega dels diferents ions que la atravessen. És a dir, segueix el model descrit a l'esquema elèctric de la Fig 2.1.

Les dos corrents que hem de tenir en compte són: la I_{ion} , que és deguda a les càrregues que travessen la membrana cel·lular; i la I_c , deguda a l'emmagatzematge de càrrega a la membrana. Donat que la càrrega total es conserva, la seva suma ha de ser zero:

$$I_c + I_{ion} = 0 \quad (2.1)$$

Per altra banda la càrrega que emmagatzema la membrana és $Q = C_m V_m$, on C_m és la capacítància i el corrent és el canvi en la càrrega per unitat de temps, per tant

$$I_c = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (2.2)$$

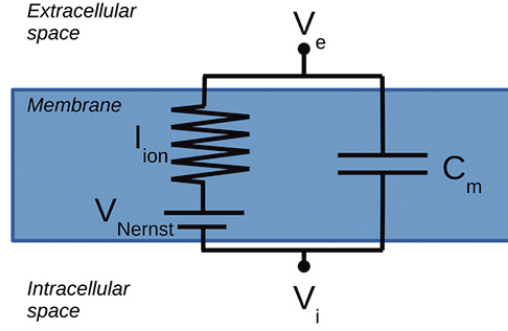


Figura 2.1: Esquema elèctric del potencial transmembrana. Imatge extreta de l'article [1]

Per tant, l'equació del circuit és:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = 0 \quad (2.3)$$

amb $V_m = V_i - V_e$ que descriuen els voltatges a l'interior i l'exterior de la cèl·lula respectivament.

En general podrem descriure els corrents iònics utilitzant l'expressió $I_X = g_X(V_m - V_{Nernst,X})$ on X serà l'ió que considerem (Na^{2+} , Ca^{2+} , K^+ ,...). V_X correspondrà al potencial de Nernst de l'ió X i $g_X = 1/r_X$ serà la conductància de la membrana per aquest mateix.

Com s'exposa a l'apèndix ??, el potencial de Nernst és equivalent a:

$$V_{Nernst,X} = V_{i,X} - V_{e,X} = \frac{k_B T}{q} \ln(c_{e,X}/c_{i,X}) \quad (2.4)$$

on $V_{i,X}$ i $V_{e,X}$ es corresponen amb els voltatges interior i exterior def ionguts a les diferents concentracions dels ions del tipus X respectivament, $c_{i,X}$ i $c_{e,X}$ són les concentracions d'aquest al interior i exterior de la cèl·lula, k_B correspon a la constant de Boltzmann, T a la temperatura i $q = z|e|$ a la càrrega de l'ió (z és la valència i $|e|$ la càrrega d'un electró).

El primer model d'aquest tipus que es va plantejar va ser el model de Hodgkin-Huxley l'any 1952, el qual descrivia el comportament de les neurones, on el corrent iònic era:

$$I_{ion} = g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_K(V_m - V_K) + g_L(V_m - V_L) \quad (2.5)$$

on I_L és l'anomenada "leak corrent".

Posteriorment, seguint amb la mateixa formulació, es van desenvolupar altres models com el de Noble [6] l'any 1962 i el de Beeler-Reuter [5] al 1977. Actualment, existeixen molts models que inclouen diferents tipus de cèl·lules cardíques que inclouen les humanes. En podem trobar diferents exemples a [8].

B

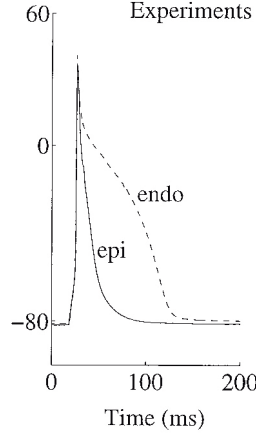


Figura 2.2: Potencial d'acció de rata. Imatge extreta de l'article [3]

En aquest treball considerarem un model simplificat de comportament dels miòcits en el que només hi actuen ions de potassi i sodi el qual s'acostuma a donar en animals petits com les rates. Aquesta mancança de calci dóna a lloc a què els potencials d'acció siguin molt més triangulars com els que podem observar a la figura Fig. 2.2. Aquest model l'extraiem de l'article [9].

De manera que el potencial d'acció vindrà descrit per l'equació diferencial:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_K + I_{stim}}{C_m} \quad (2.6)$$

On les corrents I_{Na} i I_K es corresponen als corrents del sodi i el potassi respectivament i I_{stim} serà l'estímul que introduïrem per tal d'excitar el sistema, el qual correspon a l'impuls donat pel node sinusal.

Els corrents que pendrem dependran de $S_\epsilon(V)$, que es correspon a una funció de Heaviside suavitzada com podem observar a la Fig. 2.3,

$$S_\epsilon(V) = \frac{1 + \tanh\left(\frac{V-V_C}{\epsilon}\right)}{2} \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} S(V) = \begin{cases} 1 & V > V_C \\ 0 & V < V_C \end{cases} \quad (2.7)$$

El corrent del potassi vindrà descrit per l'Eq. (2.8), la qual correspondrà a una recta creixent per $V < V_C$ i una funció constant per $V > V_C$, com podem observar a la Fig. 2.4:

$$\widetilde{I}_{K\epsilon} = \frac{I_{K\epsilon}}{C_m} = \frac{1}{\tau_0} \left[S(V) + (1 - S(V)) \frac{V}{V_C} \right] \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \widetilde{I}_K(V) = \begin{cases} \frac{1}{\tau_0} & V > V_C \\ \frac{1}{\tau_0} \frac{V}{V_C} & V < V_C \end{cases} \quad (2.8)$$

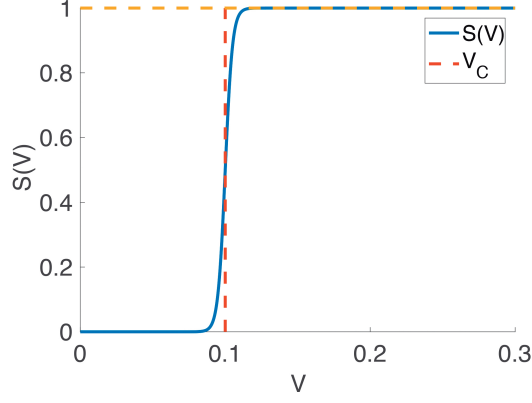


Figura 2.3: Funció de Heaviside suavitzada que utilitzem $S(V)$

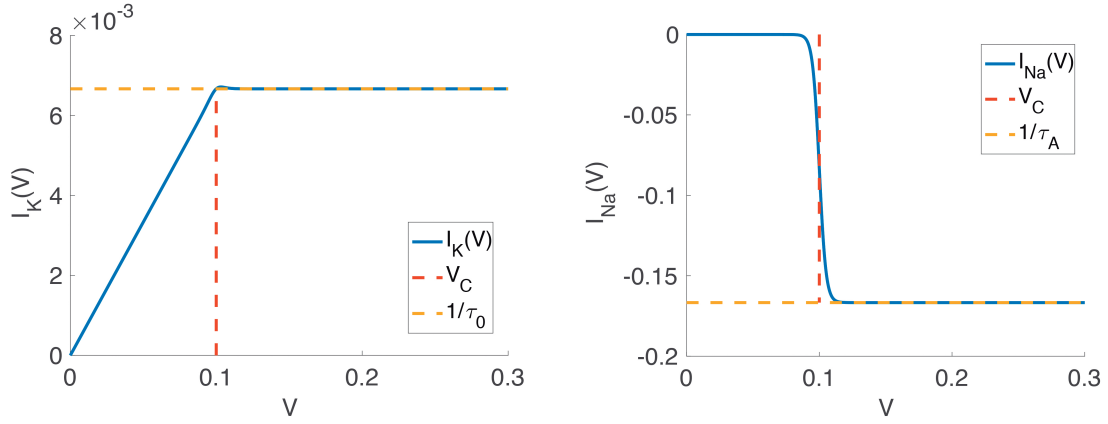


Figura 2.4: Representacions gràfiques de les corrents de Potassi i Sodi per $h = 1$

En el cas del corrent del sodi, I_{Na} , actua en sentit contrari i depèn de la probabilitat que el canal de sodi estigui obert, donada per la variable $h(V)$. La seva equació serà doncs l'Eq. (2.9), i suposant $h = 1$, serà de nou una funció esglaonada suavitzada com podem veure a Fig. 2.4.

$$\widetilde{I_{Na\epsilon}} = \frac{I_{Na\epsilon}}{C_m} = -\frac{S(V)h}{\tau_A} \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \widetilde{I_{Na}}(V) = \begin{cases} -h/\tau_A & V > V_C \\ 0 & V < V_C \end{cases} \quad (2.9)$$

Pel que fa a la probabilitat h , també ve descrita per una equació ordinària en termes de V i $S(V)$.

$$\frac{dh}{dt} \epsilon = \frac{1 - S(V) - h}{\tau_-(1 - S(V)) + \tau_+ S(V)} \xrightarrow{\epsilon \rightarrow 0} \frac{dh}{dt}(V) = \begin{cases} -h/\tau_+ & V > V_C \\ (1 - h)/\tau_- & V < V_C \end{cases} \quad (2.10)$$

Per últim considerarem un corrent d'estimulació del sistema I_{stim} que únicament dependrà del temps. Aquest corrent vindrà descrit per una funció pols T-periòdica com podem observar a la

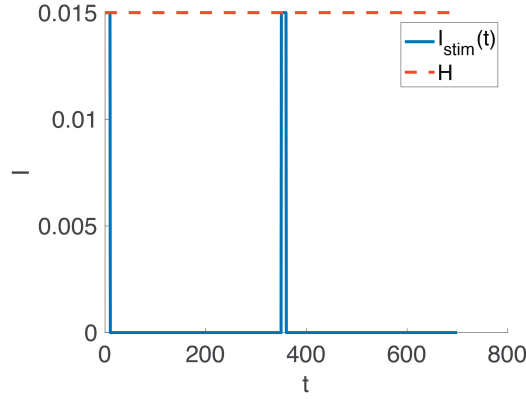


Figura 2.5: Corrent d'estimulació en funció del temps

paràmetre	V_C	τ_0	τ_A	τ_+	τ_-	ϵ	H	tt
valor	0.1	150	6	12	60	0.005	0.015	10

Taula 2.1: Taula de valors dels paràmetres

(Fig. 2.5).

$$\widetilde{I_{stim}}(t) = \frac{I_{stim}}{C_m}(t) = \begin{cases} H & t \pmod{T} < tt \\ 0 & \text{altrament} \end{cases} \quad (2.11)$$

on H és la intensitat d'aquesta estimulació, tt és l'amplitud de l'interval de temps en què apliquem l'estimulació i T és el període que defineix cada quant l'apliquem.

De manera que com a resultat tenim el sistema d'equacions ordinàries següent:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_K + I_{Na} + I_{stim}}{C_m} = -\frac{S(V) + [1 - S(V)]V/V_C}{\tau_0} + \frac{S(V)h}{\tau_A} + I_{stim}(t) \quad (2.12)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{1 - S(V) - h}{\tau_-[1 - S(V)] + S\tau_+} \quad (2.13)$$

El qual, per $\epsilon \rightarrow 0$, té la forma:

$$\frac{dV}{dt} = \begin{cases} h/\tau_a - 1/\tau_0 & V > V_C \\ -V/V_C\tau_0 & V < V_C \end{cases} \quad (2.14)$$

$$\frac{dh}{dt} = \begin{cases} -h/\tau_+ & V > V_C \\ (1 - h)/\tau_- & V < V_C \end{cases} \quad (2.15)$$

Per altra banda, prendrem els valors descrits a la taula 2.1, per la implementació dels mètodes, on les unitats de les variables de temps són mil·lisegons.

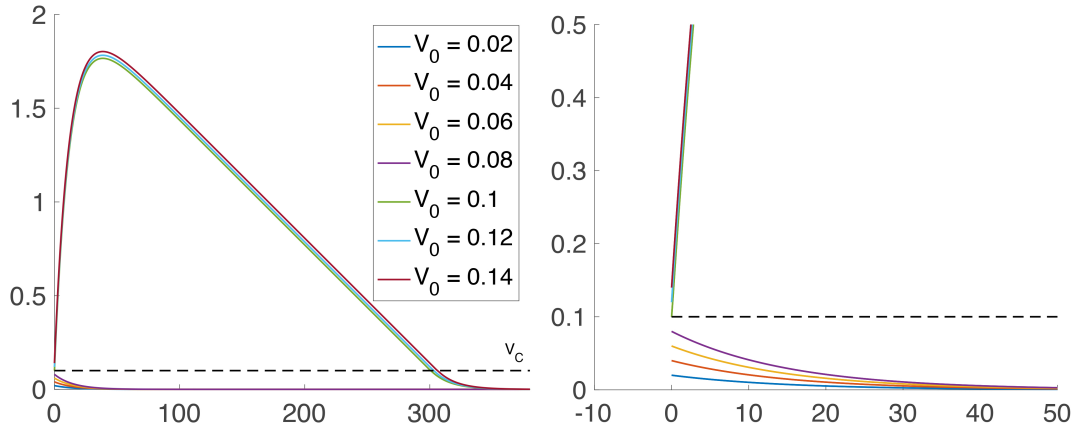


Figura 2.6: Prova numèrica de l'excitabilitat del sistema, resultats obtinguts imposant les condicions inicials V_0 amb valors entre 0.2 i 1.4 i $h_0 = 1$.

2.1.1 Sistema excitable

Com veiem a [16], a la biologia és prou corrent l'aparició de sistemes excitables. Aquests es defineixen per tindre un punt fix, al que si se li apliquen petites pertorbacions torna ràpidament, però en el cas que aquestes superin un valor llindar la resposta i la tornada al punt fix és molt més extensa. Les cèl·lules cardíaques en són un clar exemple, en les que quan es supera V_C , degut a l'entrada d'ions de sodi es genera un fort augment del potencial que posteriorment decau amb la sortida dels ions de potassi, a aquesta resposta l'anomenem potencial d'acció. Com podem veure a la Fig. 2.6, per valors menors a V_C tornen ràpidament a 0 que és el punt fix del sistema, en canvi quan arribem a aquest potencial llindar, la resposta del sistema és qualitativament molt diferent, trigant un temps en tornar al punt d'equilibri.

2.1.2 Resolució numèrica

Per a resoldre l'equació diferencial plantejada a l'Eq. (2.13), discretitzarem respecte al temps considerant un cert Δt constant i usarem el mètode de Dormand-Prince, un mètode explícit de

la família dels Runge-Kutta d'ordre 5. La seva matriu de Butcher és:

0						
$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$					
$\frac{3}{10}$	$\frac{3}{40}$	$\frac{9}{40}$				
$\frac{4}{5}$	$\frac{44}{45}$	$-\frac{56}{15}$	$\frac{32}{9}$			
$\frac{8}{9}$	$\frac{19372}{6561}$	$-\frac{25360}{2187}$	$\frac{64448}{6561}$	$-\frac{212}{729}$		
1	$\frac{9017}{3168}$	$-\frac{355}{33}$	$\frac{46732}{5247}$	$\frac{49}{176}$	$-\frac{5103}{18656}$	
1	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$-\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$

De manera que amb la notació $\dot{z}(t) = (\dot{V}(t), \dot{h}(t)) = g(t, (V(t), h(t)))$, $z_i = (V(t_i), h(t_i)) = (V(i \cdot \Delta t), h(i \cdot \Delta t))$, calculem la solució aplicant l'algorisme següent:

Partint de $z_0 = (V_0, h_0)$, condicions inicials donades,

Per $i = 0, 1, 2, \dots, n_{passos}$

$$k_1 = g(t_i, z_i)$$

$$k_2 = g(t_i + \frac{1}{5}\Delta t, z_i + \Delta t \cdot (\frac{1}{5}k_1))$$

$$k_3 = g(t_i + \frac{3}{10}\Delta t, z_i + \Delta t \cdot (\frac{3}{40}k_1 + \frac{9}{40}k_2))$$

$$k_4 = g(t_i + \frac{4}{5}\Delta t, z_i + \Delta t \cdot (\frac{44}{45}k_1 - \frac{56}{15}k_2 + \frac{32}{9}k_3))$$

$$k_5 = g(t_i + \frac{8}{9}\Delta t, z_i + \Delta t \cdot (\frac{19372}{6561}k_1 - \frac{25360}{2187}k_2 + \frac{64448}{6561}k_3 - \frac{212}{729}k_4))$$

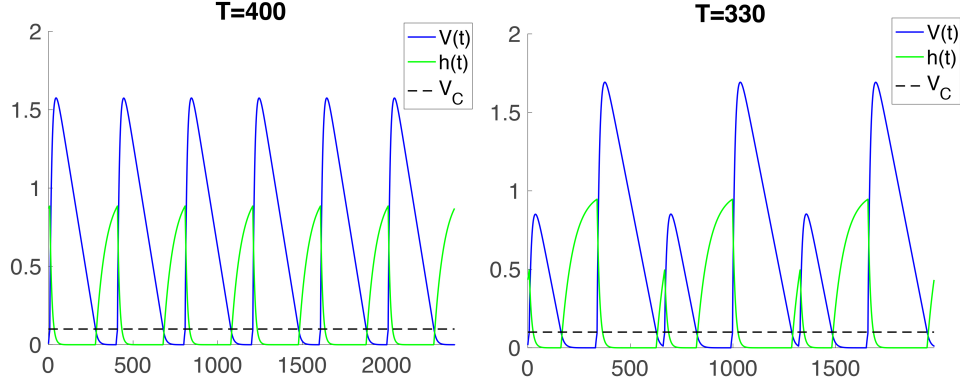
$$k_6 = g(t_i + \Delta t, z_i + \Delta t \cdot (\frac{9017}{3168}k_1 - \frac{355}{33}k_2 + \frac{46732}{5247}k_3 + \frac{49}{176}k_4 - \frac{5103}{18656}k_5))$$

$$z_{i+1} = z_i + \Delta t \cdot (\frac{35}{384}k_1 + \frac{500}{1113}k_3 + \frac{125}{192}k_4 - \frac{2187}{6784}k_5 + \frac{11}{84}k_6)$$

Següent iteració.

Aquest mètode és el que implementa el Matlab a la funció *ode45* juntament amb un modificador de pas. Nosaltres no usem aquesta funció directament, ja que prenent el pas constant, ens assegurem passar per instants de temps que comptin amb l'impuls I_{stim} .

Prenent diferents valors de T , interval que indica cada quant hi ha estímuls per part de I_{stim} , observem que el sistema es comporta de maneres molt diferents. Per a T prou gran, observem que la funció $V(t)$ és T -periòdica, i que les ones tenen totes la mateixa alçada. En canvi, si T és prou petit, el període de la funció $V(t)$ augmenta a $2T$ donant a lloc, dues ones de diferents alçades que s'alternen, com podem veure a la Fig. 2.7.



Podem trobar el codi a l'apèndix D.1.1.

Figura 2.7: Representació dels resultats obtinguts mitjançant el mètode de resolució del problema zero dimensional per a $T = 400$ ms i $T = 330$ ms.

2.2 Model del teixit cardíac (unidimensional)

En aquest cas, ja no tenim una sola cèl·lula, sinó un teixit format per un conjunt de cèl·lules que es comporten com les descrites a l'apartat anterior, per tant, tant el voltatge com la probabilitat que els canals de sodi estiguin oberts no dependran només de l'instant de temps, sinó que també dependran de la posició de cada cèl·lula ($V(x, t)$ i $h(x, t)$).

Donat que coneixem el comportament de cada cèl·lula només cal estudiar el comportament dels acoblaments entre elles. El corrent elèctric flueix d'una cèl·lula a l'altra a través de les unions de gap. Aquest fenomen, dóna lloc a la difusió del potencial de membrana, que es pot descriure matemàticament com:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla V) - \frac{I_{Ion}}{C_m} \quad (2.16)$$

on D és el coeficient de difusió. La qual anomenem equació del cable que s'explica amb més detall a l'apèndix B.

De manera que partint de les equacions plantejades a (2.13) afegint el terme de difusió $\nabla \cdot (D \nabla V) = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (ja que ens trobem en teixit unidimensional) obtenim:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{S(V) + \frac{(1-S(V))V}{V_c}}{\tau_0} + \frac{S(V)h}{\tau_A} + polys(t, x) \quad (2.17)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{1 - S(V) - h}{\tau_-(1 - S(V)) + S\tau_+} \quad (2.18)$$

Amb condicions de contorn de Neumann en el voltatge tant a $x = 0$ i $x = L$, és a dir, $\frac{\partial V}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial V}{\partial x}(L, t) = 0$.

Per altra banda, la funció $pol_s(t, x)$ dependrà de la posició, ja que l'estímul només s'aplicarà sobre l'inici del teixit.

2.2.1 Resolució numèrica

Per tal de resoldre numèricament l'Eq. (2.18), utilitzarem el mètode de les diferències finites, és a dir, discretitzarem respecte a l'espai considerant un Δx i respecte al temps considerant Δt i aproximarem les derivades parcials per:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}(x_i, t^j) \approx \frac{V_{i+1}^j - 2V_i^j + V_{i-1}^j}{\Delta x^2} \quad (2.19)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t}(x_i, t^j) \approx \frac{V_i^{j+1} - V_i^j}{\Delta t} \quad (2.20)$$

On $V_i^j = V(x_i, t^j) = V(i \cdot \Delta x, j \cdot \Delta t)$ i $h_i^j = h(x_i, t^j) = h(i \cdot \Delta x, j \cdot \Delta t)$. De manera que substituint l' Eq. (2.20) a l'Eq. (2.18), aproximem la solució per:

$$V_i^{j+1} = V_i^j + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2}(-V_{i+1}^j + 2V_i^j - V_{i-1}^j) + \Delta t g_V(V_i^j, h_i^j, t_j) \quad (2.21)$$

$$h_i^{j+1} = h_i^j + \Delta t g_h(V_i^j, h_i^j, t_j) \quad (2.22)$$

$$\text{On } g_V(V, h, t) = -\frac{I_K + I_{Na} + I_{stim}}{C_m} = -\frac{S(V) + \frac{(1-S(V))V}{V_c}}{\tau_0} + \frac{S(V)h}{\tau_A} + pol_s(t, x) \text{ i } g_h(V, h, t) = \frac{1-S(V)-h}{\tau_-(1-S(V))+S\tau_+}.$$

Per tal d'imposar les condicions de contorn farem ús de què anomenarem nodes fictícis. En discretitzar respecte a l'espai tenim els nodes $x_0 = 0$, $x_1 = \Delta x$, $x_2 = 2\Delta x, \dots, x_{n_{nodes}} = L$, als que afegirem els nodes $x_{-1} = -\Delta x$ i $x_{n_{nodes}+1} = L + \Delta x$ que no formaran part del domini. De manera que per l'aproximació de primer ordre de la primera derivada respecte la posició $\frac{\partial V}{\partial x}(x_i, t^j) \approx \frac{V_{i+1}^j - V_i^j}{\Delta x}$ i substituint per les condicions de vora que tenim tindrem:

$$\frac{\partial V}{\partial x}(x_{-1}, t^j) \approx \frac{V_0^j - V_{-1}^j}{\Delta x} = 0 \Rightarrow V_{-1}^j = V_0^j \quad (2.23)$$

$$\frac{\partial V}{\partial x}(x_{n_{nodes}}, t^j) \approx \frac{V_{n_{nodes}+1}^j - V_{n_{nodes}}^j}{\Delta x} = 0 \Rightarrow V_{n_{nodes}+1}^j = V_{n_{nodes}}^j \quad (2.24)$$

De manera que partint de les condicions inicials V^0 i h^0 que compleixen l'explicat anteriorment,

Per $j = 0, 1, 2, \dots, n_{passos}$

Per $i = 0, 1, \dots, n_{nodes}$

$$V_i^{j+1} = V_i^j + \frac{D\Delta t}{\Delta x^2}(-V_{i+1}^j + 2V_i^j - V_{i-1}^j) + \Delta t g_V(V_i^j, h_i^j, t_j)$$

$$h_i^{j+1} = h_i^j + \Delta t g_h(V_i^j, h_i^j, t_j)$$

$$V_{-1}^{j+1} = V_0^{j+1}, V_{n_{nodes}+1}^{j+1} = V_{n_{nodes}}^{j+1}$$

Següent iteració.

Prenem $\Delta t = 0.2$ i $\Delta x = 0.025$, on Δx és aproximadament el tamany d'una cèl·lula, per aquests valors coneixem que el mètode numèric és estable.

De nou prenent diferents valors de T , observem que per a períodes més ràpids apareixen inestabilitats com podem observar a la (Fig. 2.8). Aquestes ja no es manifesten com una duplicació de període sinó com una modulació què anomenem alternans discordants.

Podem trobar el codi a l'apèndix D.1.2.

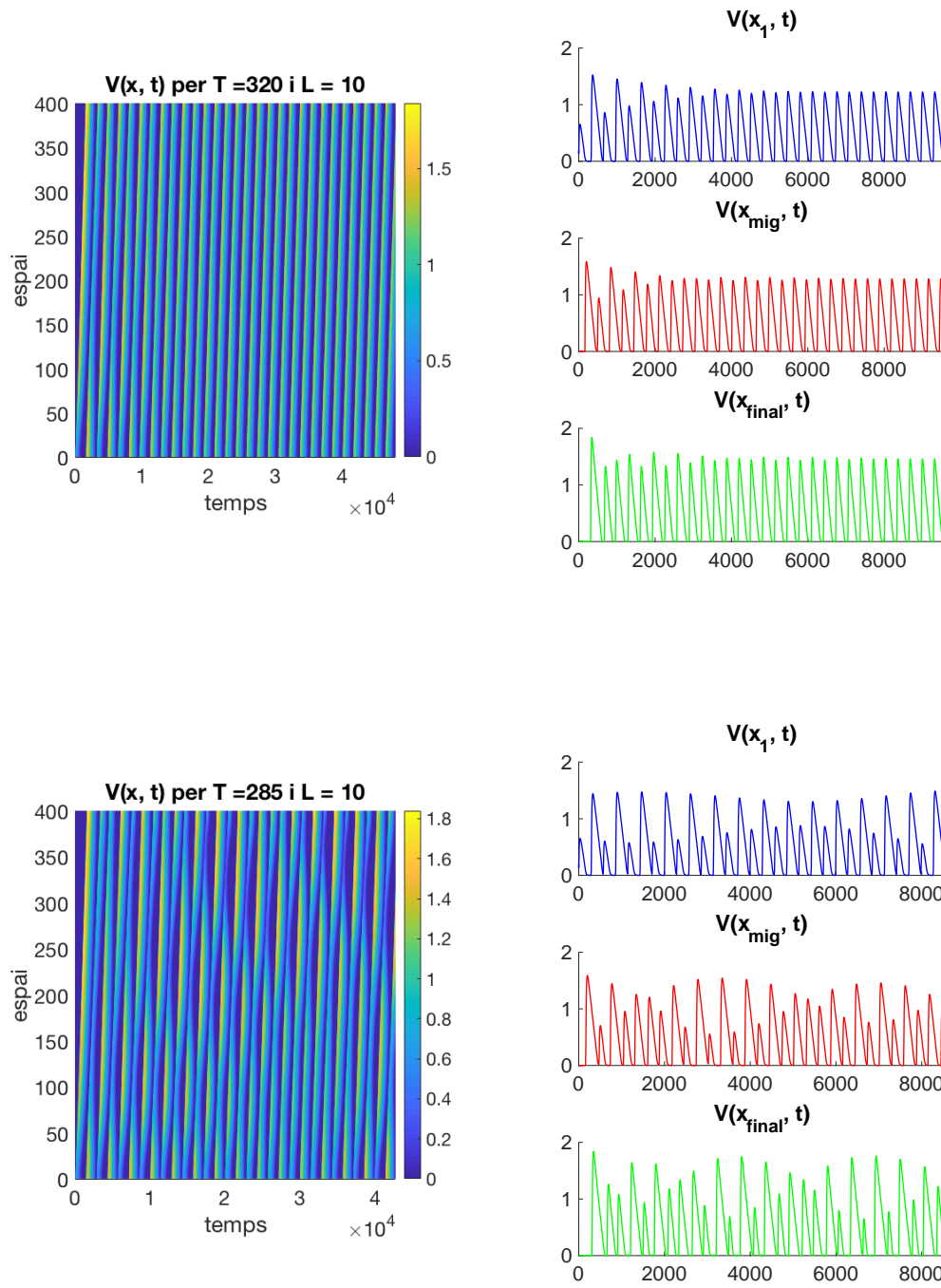


Figura 2.8: Representació dels resultats obtinguts mitjançant el mètode de resolució del problema unidimensional per a $T = 320$ ms i $T = 290$ ms.

Capítol 3

La corba de restitució i la seva estabilitat

L'objectiu d'aquest capítol és definir un sistema discret que ens relacioni la durada del potencial d'acció (APD) i l'interval diastòlic (DI), per tal d'estudiar teòricament com són les seves inestabilitats i plantejar com podem corregir-les.

Aquest estudi el centrarem en el primer cas, és a dir, el d'una sola cèl·lula, ja que les equacions que el descriuen són equacions diferencials ordinàries per les quals la base teòrica pel que fa a l'estudi de les inestabilitats és més senzilla.

En primer lloc, introduïrem una sèrie de conceptes teòrics de sistemes dinàmics, de manera que puguem realitzar un estudi de les inestabilitats, les quals anomenarem alternans.

Seguidament, plantejarem el nostre sistema, el qual traçarem mitjançant les dades obtingudes i en calcularem l'expressió analítica pel cas en que $\epsilon \rightarrow 0$.

Finalment, estudiarem les inestabilitats que apareixen en funció de l'expressió del sistema i les seves derivades.

3.1 Conceptes teòrics de sistemes dinàmics

Un sistema dinàmic és aquell que el seu estat varia amb el temps. El temps pot ser discret, $k \in \mathbb{Z}$, o continu, $t \in \mathbb{R}$. En el primer cas, el sistema ve descrit per una aplicació,

$$x_{k+1} = f(x_k) \tag{3.1}$$

En el segon cas, sovint l'aplicació és un flux f_t d'un sistema d'equacions diferencials,

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = F(x) \quad (3.2)$$

Donat que nosaltres voldrem estudiar el comportament de $APD_{n+1} = f(DI_n) = f(T - APD_n)$ ens centrarem en el primer cas.

Definició. Sigui $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow D$ un difeomorfisme, és a dir, una aplicació bijectiva, diferenciable i d'inversa diferenciable. Definim com l'*Òrbita* de $x \in D$ al conjunt de punts $O(x) = \{\dots, f^{-2}(x), f^{-1}(x), x, f(x), f^2(x), \dots\}$. Direm que $p \in D$ és un *punt fix* de f si $f(p) = p$, és a dir, $O(p) = \{p\}$.

Proposició. Sigui $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow D$ un difeomorfisme i $p \in D$ un *punt fix* de f . Suposarem $\rho(Df(p)) < 1$. Llavors existeix U_p un entorn del punt p tal que si $q \in U_p$, $f(q) \in U_p$ i $\lim_{k \rightarrow \infty} f^k(q) = p$.

Recordem que si $A \in M_n(\mathbb{C})$, definirem el seu radi espectral com el màxim dels mòduls dels seus valors pròpis, és a dir, $\rho(A) := \{\max_i (|\lambda_i|), \lambda_i \in \text{spec}(A)\}$.

Definició. Sigui p un punt fix d'un difeomorfisme f . Direm que p és un *punt atractor* si es compleixen les condicions de la proposició anterior.

Observació. Si $\rho(Df(p)) > 1$, aleshores f^{-1} satisfà $\rho(Df^{-1}(p)) < 1$ per ser un difeomorfisme. Per tant aplicant la proposició, existeix un entorn V_p tal que si $q \in V_p$, $f^{-1}(q) \in V_p$ i $\lim_{k \rightarrow \infty} f^{-k}(q) = p$. Per tant, existeix un entorn pel qual els iterats cap enrere no surten mai d'ell i tendeixen a p . En aquest cas anomenarem al punt p com a *punt repulsor*.

De manera que podrem centrar l'estudi de l'estabilitat del sistema en el càlcul dels valors propis, si $\forall \lambda \in \text{spec}(Df) \ |\lambda| < 1$ el sistema serà estable, i si $\exists \lambda \in \text{spec}(Df)$ tal que $|\lambda| > 1$, el sistema serà inestable.

3.2 Plantejament del sistema: la corba de restitució

En aquest apartat definirem el sistema en el qual ens centrarem: la relació entre l'APD (durada del potencial d'acció) i l'DI (interval diastòlic), el qual anomenarem *corba de restitució*.

En primer lloc comprovarem experimentalment l'existència d'aquesta corba calculant-ne numèricament punts i en segon lloc trobarem l'expressió analítica de l'aproximació resultant de prendre el límit $\epsilon \rightarrow 0$.

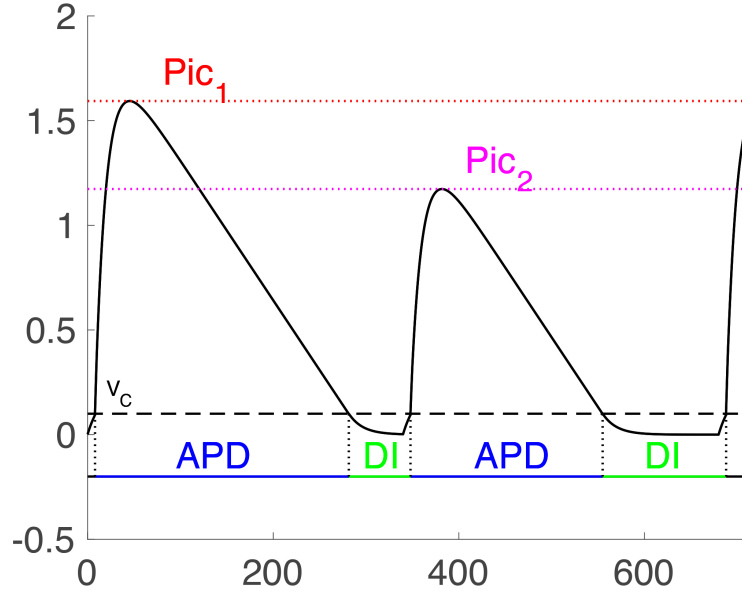


Figura 3.1: Representació gràfica de ΔPics , APD i DI.

Per fer-ho definirem amb més exactitud les variables APD i DI, a les que afegirem una tercera variable que anomenarem ΔPics que ens serà útil cara realitzar l'estudi de l'estabilitat del model. Les podem observar representades a la Fig. 3.1:

- ΔPics : Diferència entre els punts més alts de dos potencials d'acció consecutius.
- APD: Durada del potencial d'acció, temps en el qual l'ona està per sobre de $V_C = 0.1$ per a una iteració.
- DI: Durada de l'interval diastòlic, temps en el qual l'ona està per sota de $V_C = 0.1$ entre dues iteracions.

3.2.1 Càlcul numèric de punts de la corba de restitució

Per tal de calcular punts d'aquesta corba, realitzarem un programa que iteri 50 vegades mitjançant el mètode descrit a la secció 2.1.2 per a un període concret, que no presenti inestabilitats, i després imposi un nou període entre 320 i 450 ms, pel qual calcularem l'interval diastòlic i la posterior durada del potencial d'acció, com es mostra gràficament a la Fig. 3.4.

Per altra banda, realitzant aquest procés d'iterar els 50 cops per a tres períodes estables diferents ($T = 350, 400, 450$) ms, observem que les corbes resultants de traçar els punts se superposen (Fig. 3.3). Aquest fet ens prova que la corba no té memòria, o equivalentment, que depèn

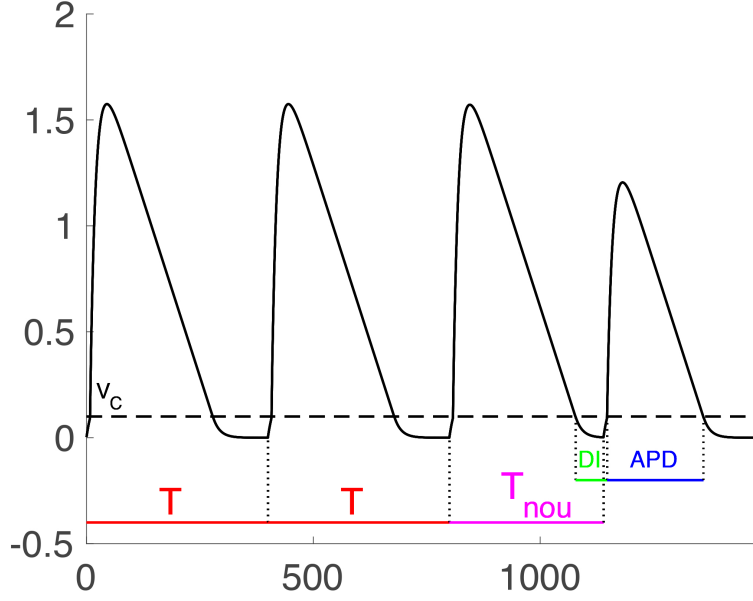


Figura 3.2: Explicació gràfica del mètode d'obtenció de punts de la corba de restitució

únicament de l'interval diastòlic anterior, com s'explica a l'article [17].

3.2.2 Càlcul analític de la corba de restitució

Recordem les equacions diferencials que descriuen el comportament elèctric d'un miocit, s'aproximen per $\epsilon \rightarrow 0$ a:

$$\text{Per } V > V_C: \quad \begin{cases} \frac{dV}{dt} = h/\tau_a - 1/\tau_0 \\ \frac{dh}{dt} = -h/\tau_+ \end{cases} \quad (3.3)$$

$$\text{Per } V < V_C: \quad \begin{cases} \frac{dV}{dt} = -V/V_C\tau_0 \\ \frac{dh}{dt} = (1-h)/\tau_- \end{cases} \quad (3.4)$$

Considerant la condició inicial com a l'inici del potencial d'acció $(V(0), h(0)) = (V_C, h_0)$, tenim que fins a arribar de nou al voltatge crític $V(t^*) = V_C$, de fet per $t^* = APD$, les equacions per les quals es regirà el sistema són les Eq. (3.3). Per altra banda, també coneixem que des de l'instant de temps $t = -DI$ fins a l'inici, les equacions que descriuran el moviment són les (Eq. 3.4).

Considerarem les condicions de vora exposades a la taula 3.1, en les que veiem que la probabilitat $h(-DI) = h(APD) \approx 0$ ja que durant el potencial d'acció és exponencialment decreixent, suposant $\tau_+ \ll APD$. De fet, si no és complís aquesta premissa no podríem afirmar que

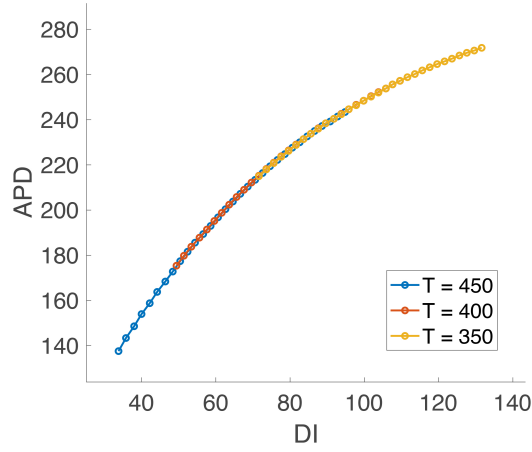


Figura 3.3: Punts de la corba de restitució obtinguts amb l'estabilització del sistema, i posterior imposició d'un període.

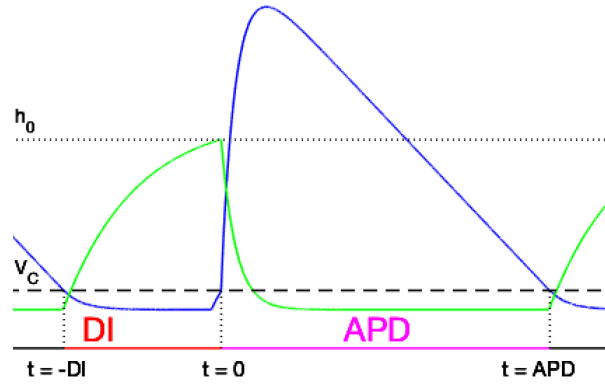


Figura 3.4: Condicions de contorn per tal de trobar l'expressió analítica de la corba de restitució.

l'*APD* depèn únicament del *DI* anterior, sinó que també ho faria del potencial d'acció anterior, donant a lloc a un sistema d'ordre superior.

De manera que l'equació que descriurà la probabilitat que els canals de sodi estiguin oberts entre els instants $t = 0$ i $t = APD$ si imposem $h(0) = h_0$ serà:

$$h(t) = h_0 e^{-t/\tau_+} \quad (3.5)$$

Així que, utilitzant aquesta expressió a l'equació diferencial del voltatge també la podem integrar:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{h_0}{\tau_a} e^{-t/\tau_+} - \frac{1}{\tau_0} \Rightarrow V(t) = \bar{V} - \frac{\tau_+ h_0}{\tau_a} e^{-t/\tau_+} - \frac{t}{\tau_0} \quad (3.6)$$

Tenint en compte $V(0) = V_C = \bar{V} - \tau_+ h_0 / \tau_a \Rightarrow \bar{V} = V_C + \tau_+ h_0 / \tau_a$. Per tant,

$$V(t) = V_C + \frac{\tau_+ h_0}{\tau_a} (1 - e^{-t/\tau_+}) - \frac{t}{\tau_0} \quad (3.7)$$

	t = -DI	t = 0	t = APD
V	V_C	V_C	V_C
h	0	h_0	0

Taula 3.1: Condicions de vora

Per altra banda, també coneixem $V(APD) = V_C$. Per tant,

$$\begin{aligned} V(APD) &= V_C - \frac{\tau_+ h_0}{\tau_a} (1 - e^{-APD/\tau_+}) - \frac{APD}{\tau_0} = V_C \\ \Rightarrow APD &= \frac{\tau_0 \tau_+ h_0}{\tau_a} (1 - e^{-APD/\tau_+}) \end{aligned} \quad (3.8)$$

Suposant $APD \gg \tau_+$, tindrem que $e^{\frac{-APD}{\tau_+}} \approx 0$, així que

$$APD \approx \frac{\tau_0 \tau_+ h_0}{\tau_a} \quad (3.9)$$

Imposant continuïtat, $h(0) = h_0$, i que h expressa una probabilitat i per tant $h \leq 1$, podem integrar-la entre els instants $t = -DI$ i $t = 0$.

$$h(t) = 1 - \bar{h} e^{-t/\tau_-} \Rightarrow h(0) = 1 - \bar{h} = h_0 \Rightarrow \bar{h} = 1 - h_0 \quad (3.10)$$

$$h(t) = 1 - (1 - h_0) e^{\frac{-t}{\tau_-}} \quad (3.11)$$

Per altra banda també coneixem $h(-DI) = 0$, així que podem trobar h_0 en funció de DI

$$h(-DI) = 1 - (1 - h_0) e^{DI/\tau_-} = 0 \Rightarrow h_0 = 1 - e^{-DI/\tau_-} \quad (3.12)$$

De manera que substituïnt a l' Eq. (3.9), trobem finalment la relació entre l'APD i el DI anterior.

$$APD \approx \frac{\tau_0 \tau_+}{\tau_a} (1 - e^{-DI/\tau_-}) =: f(DI) \quad (3.13)$$

3.3 Estabilitat del sistema

Plantegem doncs l'estudi de l'estabilitat del sistema enunciat a l'apartat de corba de restitució, on suposarem que $T = DI^n + APD^n$ és fixe:

$$APD^{n+1} = f(DI^n) = f(T - APD^n)$$

Per tal d'alleugerir una mica la notació definim $a^n := APD^n$ i $d^n := DI^n$. De manera que

$$a^{n+1} = f(d^n) = f(T - a^n) \quad (3.14)$$

Suposem que existeix un punt fix del sistema el qual anomenem $a^* = f(T - a^*)$. Definim la successió real $z^n = a^n - a^*$, de manera que $a^n = a^* + z^n$.

Estudiarem l'estabilitat del sistema descrit a l'Eq. (3.14) en funció d'aquesta successió z^n .

$$\begin{aligned} a^{n+1} &= f(T - a^n) \\ a^* + z^{n+1} &= f(T - a^* - z^n) \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$\approx f(T - a^*) - \frac{df}{dd}(T - a^*)z^n \quad (3.16)$$

$$\Rightarrow z^{n+1} = -f'z^n \quad (3.17)$$

On de l'Eq. (3.15) a l'Eq. (3.16) hem fet l'expansió de Taylor de primer grau al voltant del punt $T - a^*$ i definim $f' := \frac{df}{dd}(T - a^*)$.

Per altra banda, experimentalment observem que el fenomen que es produeix, quan apareixen aquestes inestabilitats, és que dupliquem el període de $V(t)$, de manera que $a^{n+2} = a^n$ i, en conseqüència, $z^{n+2} = z^n \forall n \in \mathcal{N}$. De manera que, prenent la variable auxiliar $y^n = z^{n+1}$, podem expressar aquest nou sistema com:

$$\begin{pmatrix} y^{n+1} \\ z^{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & -f' \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y^n \\ z^n \end{pmatrix} \quad (3.18)$$

Per tal de fer un estudi teòric d'aquestes inestabilitats, calcularem el valor del mòdul dels valor propis en funció de f' .

$$\begin{vmatrix} -\lambda & 1 \\ 0 & -f' - \lambda \end{vmatrix} = \lambda(f' + \lambda) = 0 \quad (3.19)$$

Els valors propis seran doncs $\lambda_1 = 0$ i $\lambda_2 = -f'$. Per tant el sistema serà estable i convergirà $a^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} a^*$ si $|\lambda_2| = |-f'| < 1$ i serà inestable i apareixeran alternans si $|\lambda_2| = |-f'| > 1$.

Donat que la corba de restitució és creixent i per tant $f' > 0$, podrem resumir l'estudi de la estabilitat del sistema de l'Eq. (3.14) com:

$$f' < 1 \Rightarrow \text{ESTABLE}$$

$$f' > 1 \Rightarrow \text{INESTABLE}$$

Podem observar mitjançant la Fig. 3.5, que iterant per valors prou significatius del període T , per tot $DI_{inicial}$, es tendeix al punt fix o equivalentment la intersecció de les corbes, com podem veure al primer gràfic. Per altra banda, si el període és petit, l'efecte és el contrari, allunyant-nos del punt fix.

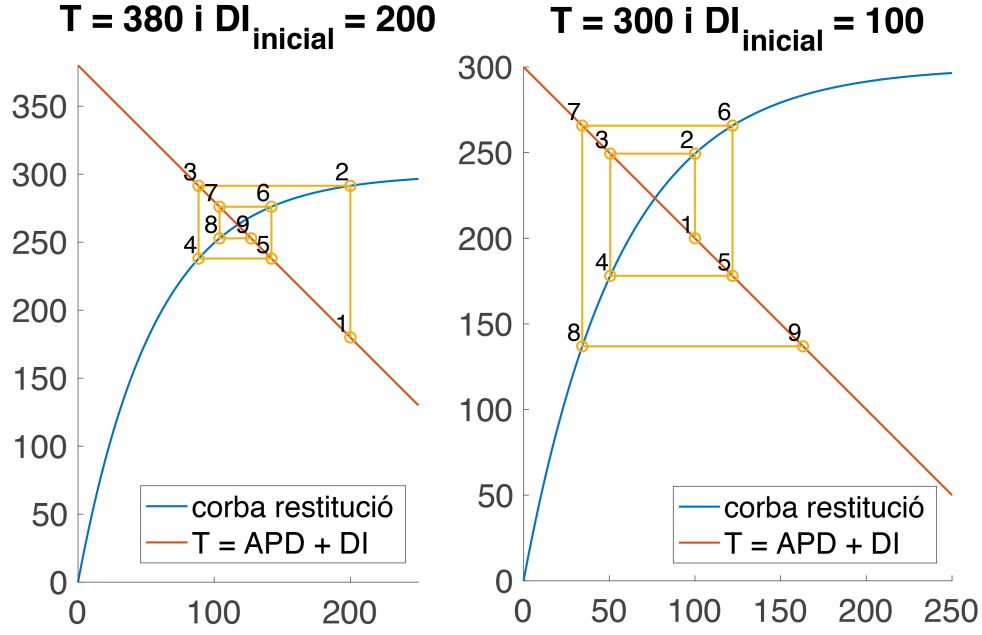


Figura 3.5: Convergència del mètode en funció de f'

3.4 Resultats numèrics

Per tal de realitzar un estudi numèric dels efectes dels alternans, iterarem el programa de resolució del model zero dimensional per a diferents períodes, de fet per a períodes entre 320 i 380 ms, per a veure l'efecte que té en les variables: APD, DI i Δ Pics.

3.4.1 Resultats numèrics pel model zero dimensional

Iterant el programa de resolució del model zero dimensional per a períodes entre 320 i 380 ms, obtenim els resultats de la Fig. 3.6. En aquests podem observar que no apareixen alternans per a períodes majors a 344ms, on apareix una bifurcació de Pitchfork. De manera que, tot i existir una solució per la que no apareixen alternans, aquesta és inestable i per això no apareix en les simulacions. És a partir del mètodes de control que estabilitzarem aquesta solució suposant així la correcció dels alternans.

Per tal de comparar aquest resultat amb la corba de restitució aproximada a l'apèndix C, calculem el valor pel qual $f' = 1$:

$$APD = f(DI) = a(e^{b \cdot DI} - 1) \Rightarrow f' = abe^{b \cdot DI} \quad (3.20)$$

$$f' = abe^{b \cdot DI} = 1 \Rightarrow DI = \frac{1}{b} \ln(1/ab) = 94.3348 \quad (3.21)$$

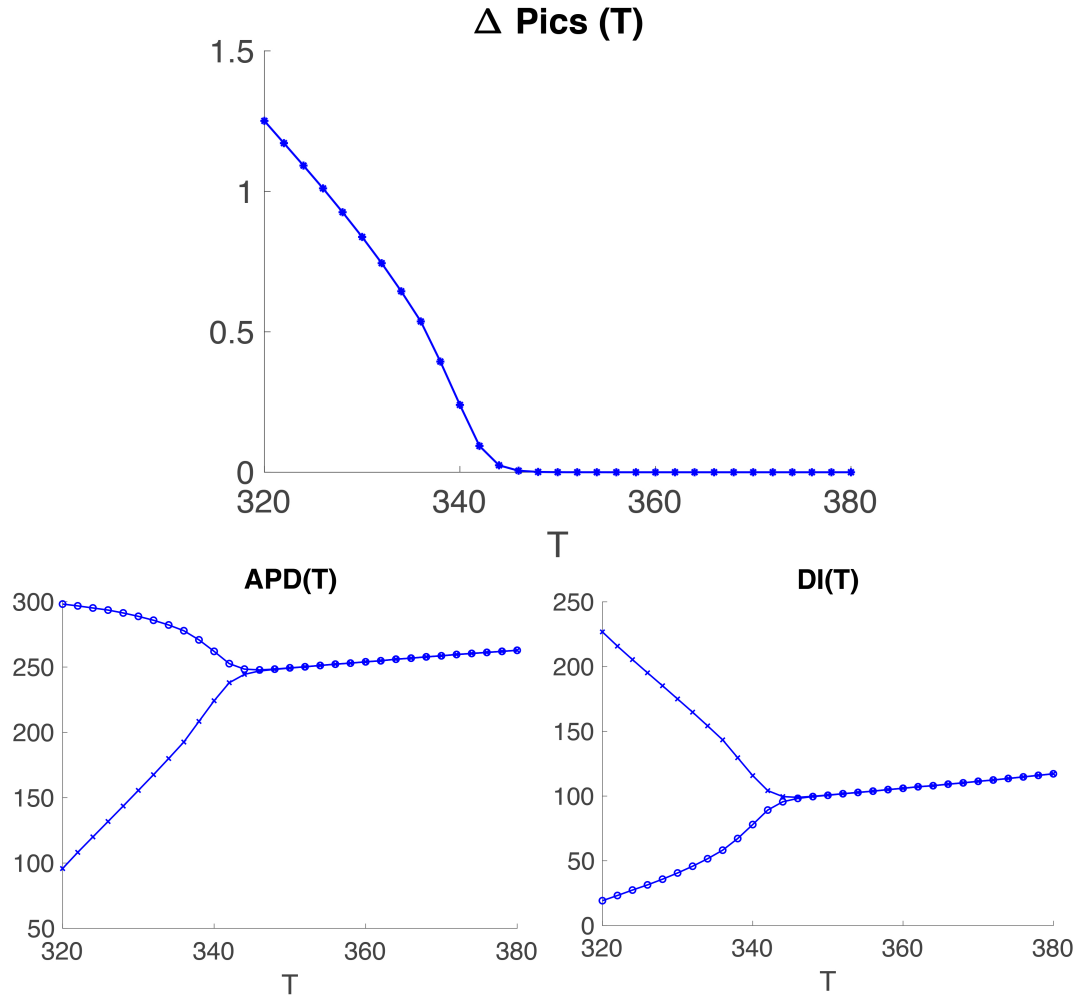


Figura 3.6: Estudi dels efectes dels alternans en la diferència entre dos pics consecutius, la durada del potencial d'acció i de l'interval diastòlic en funció del període inicial T pel problema zero dimensional.

Per altra banda, substituint aquest valor a la corba de restitució, tenim:

$$APD = a(e^{b \cdot DI} - 1) = 244.3176 \Rightarrow T = APD + DI = 338.6524 \quad (3.22)$$

Aquest valor és prou proper a $T = 344$ ms, fet que ens permet confirmar que aquesta corba està ben definida.

3.4.2 Resultats numèrics pel model unidimensional

Per la implementació numèrica del model del teixit no hi ha prou amb tenir en compte les dues últimes iteracions, ja que els alternans apareixen en forma de modulacions. Per tant, definirem d'una altra manera la variable ΔPics .

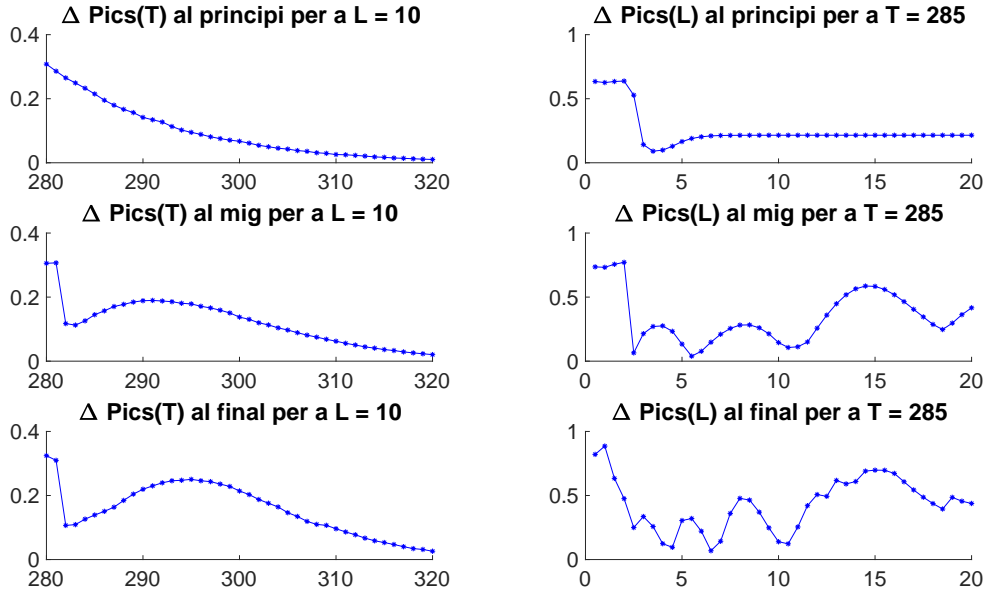


Figura 3.7: Estudi de les inestabilitats en funció del període inicial per $L = 10$ cm i en funció de la longitud del teixit per el període inicial $T = 285$ ms.

En primer lloc, calcularem el valor mitjà de les alçades dels últims pics. El nombre de pics variarà en funció del nombre d'iteracions de control o d'estabilització que plantejem (al codi considerem l'últim quart d'aquestes). Un cop conegut aquest valor mitjà, calcularem el promig de les diferències entre els Pics i aquesta mitjana. De manera que ΔPics queda definit com:

$$Pic_{mitja} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{Pics}} Pic_i}{n_{Pics}} \quad (3.23)$$

$$\Delta Pic_s := \frac{\sum_{i=1}^{n_{Pics}} |Pic_i - Pic_{mitja}|}{n_{Pics}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{Pics}} |Pic_i - \frac{\sum_{i=1}^{n_{Pics}} Pic_i}{n_{Pics}}|}{n_{Pics}} \quad (3.24)$$

En el cas del model unidimensional, hi haurà dos factors a tenir en compte alhora d'estudiar els alternans; la longitud del teixit L i el període inicial T . De manera que cada cop que plantejem l'estudi d'un mètode de control, fixarem una d'aquestes variables. Pel que fa a la variable espacial, també serà un factor en l'amplitud dels alternans el punt del teixit on ens trobem, així que sempre els mesurarem a l'inici del teixit, al punt mig d'aquest i al punt final, com podem observar a la Fig. 3.7.

En aquest cas, el model és estable per valors de T majors a 320 ms. Aquesta cota és molt menor a la del model unidimensional, on era estable per valors majors a $T = 344$ ms per tant haurem de

centrar l'estudi per valors menors als que plantejavem al cas zero dimensional (on anavem de $T = 320$ ms a $T = 380$ ms), com per exemple de $T = 280$ ms a $T = 320$ ms.

Capítol 4

1r mètode de control

Un cop estabilitzats els alternans per un T_{inici} fix, controlarem la diferència de voltatge usant el període com a variable discreta T^n , la qual definirem com:

$$T^n = \tau + \frac{\gamma}{2}(APD^n - APD^{n-1}) \quad (4.1)$$

on γ és una constant, $\tau = T_{inici}$, i APD^n i APD^{n-1} es corresponen als APDs de les iteracions n -èssima i $(n-1)$ -èssima respectivament.

A simple vista, aquest mètode de control augmenta el temps entre pulsacions en cas que l'anterior APD fos més curt que l'actual i el disminueix en cas contrari.

Podem trobar aplicacions d'aquest mètode de control a [10] i [11].

4.1 Cas d'una sola cèl·lula

En aquesta secció ens centrarem en el primer model. Per començar, delimitarem els valors de γ pels quals el mètode de control funciona. Un cop fixats uns criteris sobre aquesta variable, observarem quins resultats numèrics té al aplicar-los: tant per a un període fix, com per delimitar el rang de períodes pel qual el control funciona.

Podem trobar el codi a l'apèndix D.2.1.

4.1.1 Estabilitat del mètode

De nou, considerarem que existeix a^* punt fix del mapa $a^{n+1} = f(d^n) = f(T^n - a^n)$, és a dir, $a^* = f(d^*) = f(\tau - a^*)$. Definirem a^n com l'APD a la n-èssima iteració, el qual podrem descriure com $a^n = a^* + z^n$ on $\{z_n\}_{n \geq 0}$ és una successió discreta. Prenent el T^n definit a (4.1) tenim:

$$a^{n+2} = a^* + z^{n+2} = f(T^{n+1} - a^{n+1}) \quad (4.2)$$

$$= f\left(\left[\tau + \frac{\gamma}{2}([a^* + z^{n+1}] - [a^* + z^n])\right] - [a^* + z^{n+1}]\right) \quad (4.3)$$

$$= f(\tau - a^*) + f'\left[\frac{\gamma}{2}(z^{n+1} - z^n) - z^{n+1}\right] \quad (4.4)$$

$$\Rightarrow z^{n+2} = f'\left[\frac{\gamma}{2}(z^{n+1} - z^n) - z^{n+1}\right] \quad (4.5)$$

On $f' := \frac{\partial f}{\partial a}(T - a^*)$.

Prenent la variable auxiliar $y^n = z^{n+1}$ tenim el sistema:

$$\begin{cases} y^{n+1} = f'\left[\frac{\gamma}{2}(y^n - z^n) - y^n\right] \\ z^{n+1} = y^n \end{cases} \Rightarrow \begin{pmatrix} y^{n+1} \\ z^{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f'(\frac{\gamma}{2} - 1) & f'\frac{\gamma}{2} \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y^n \\ z^n \end{pmatrix}$$

Que tindrà per valors pròpis, les solucions de l'equació:

$$\begin{vmatrix} f'(\frac{\gamma}{2} - 1) - \lambda & f'\frac{\gamma}{2} \\ 1 & -\lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - f'(\frac{\gamma}{2} - 1)\lambda + f'\frac{\gamma}{2} = 0$$

Recordem que el mètode serà estable si $|\lambda| < 1$ i inestable si $|\lambda| > 1$.

Resolent la equació de segon grau tenim:

$$\lambda = \frac{1}{2}[f'(\frac{\gamma}{2} - 1) \pm \sqrt{(f')^2(\frac{\gamma}{2} - 1)^2 - 4f'\frac{\gamma}{2}}] \quad (4.6)$$

Donat que per a valors de $f' < 1$ a l'iterar amb el mateix període inicial no apareixen inestabilitats i en conseqüència no hi haurà alternans, ens centrarem en el cas $f' > 1$. El nostre objectiu serà acotar $\gamma(f')$ per tal de que el control sigui efectiu. Partint de $\gamma = 0$, observem que els vaps són $\lambda = 0$ i $\lambda = -f'$, per tant busquem el mínim γ tal que tots dos VAPS siguin menors en mòdul a 1.

- Si $\sqrt{(f')^2(\frac{\gamma}{2} - 1)^2 - 4f'\frac{\gamma}{2}} \in \mathbb{R} \Rightarrow \lambda \in \mathbb{R}$, per l'exposat anteriorment ens centrarem en el valor frontera d'estabilitat, és a dir, $\lambda = -1$.

Si $\lambda = -1$, $(-1)^2 - f'(\frac{\gamma}{2} - 1)(-1) + f'\frac{\gamma}{2} = 0 \Rightarrow 1 + f'(\gamma - 1) = 0 \Rightarrow \gamma = 1 - \frac{1}{f'}$. Per tant, la cota inferior de γ per la qual el mètode serà estable és:

$$\gamma > 1 - \frac{1}{f'} \quad (4.7)$$

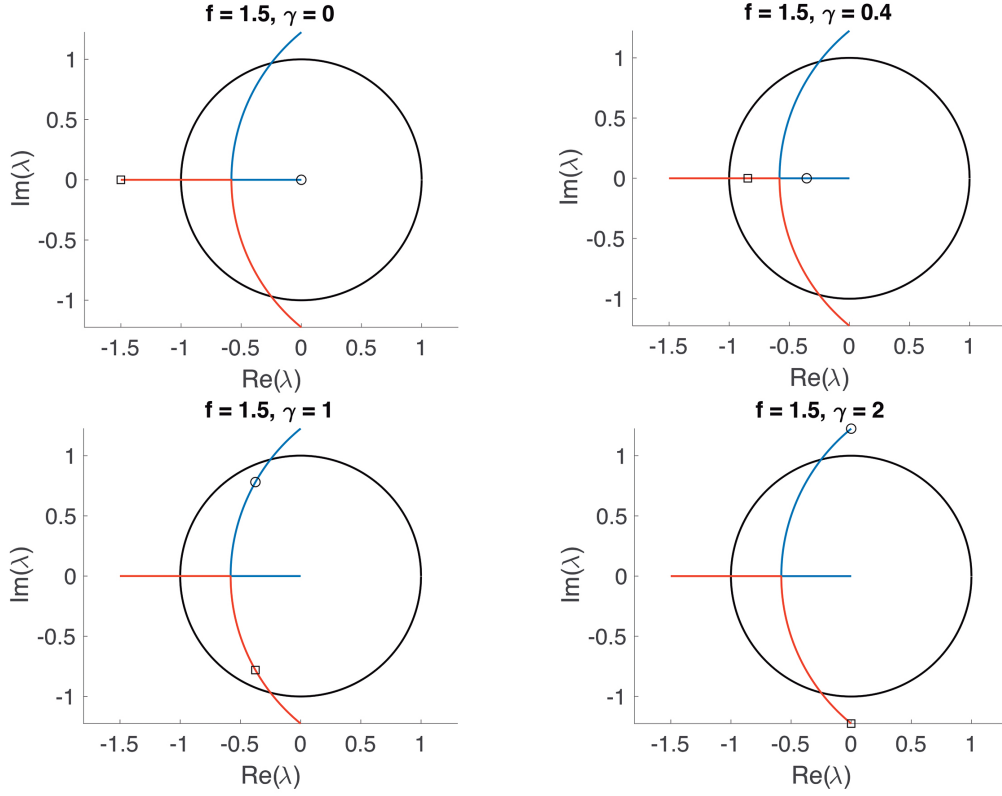


Figura 4.1: Valors pròpis en funció de γ per $f' = 1.5$

- Per altra banda, suposant $\sqrt{(f')^2(\frac{\gamma}{2} - 1)^2 - 4f'\frac{\gamma}{2}} \in i\mathbb{R}$, ens centrarem en el valor frontera pel qual $|\lambda| = 1$ ja que ens donarà una cota superior de γ . És equivalent a veure $(f')^2(\frac{\gamma}{2} - 1)^2 + 4f'\frac{\gamma}{2} - (f')^2(\frac{\gamma}{2} - 1)^2 = 4 \Rightarrow f'\frac{\gamma}{2} = 1 \Rightarrow \gamma = \frac{2}{f'}$. Per tant,

$$\gamma < \frac{2}{f'} \quad (4.8)$$

De manera que si prenem un γ tal que $1 - \frac{1}{f'} < \gamma < \frac{2}{f'}$, el mètode de control prenent aquest gamma serà estable, i inestable altrament. Com podem observar a la Fig. 4.1, en la que es descriu la evolució dels vaps en funció de la γ , on les cotes són $1/3 = 1 - 1/f' < \gamma < \frac{2}{f'} = 4/3$.

4.1.2 Resultats numèrics en funció de γ per un període determinat

Prenem $T = 330$ ms, període pel qual sabem que apareixen alternans pels resultats numèrics obtinguts a la secció 3.4, i apliquem el mètode de control pels $\gamma = 0.4, 1, 2$ plantejats a la secció anterior.

A la Fig. 4.2 veiem que aplicant el mètode de control durant 20 iteracions, després de 20 iteracions d'estabilització del model, per a $\gamma = 0.4$ i $\gamma = 1$ els alternans acaben desapareixent, i

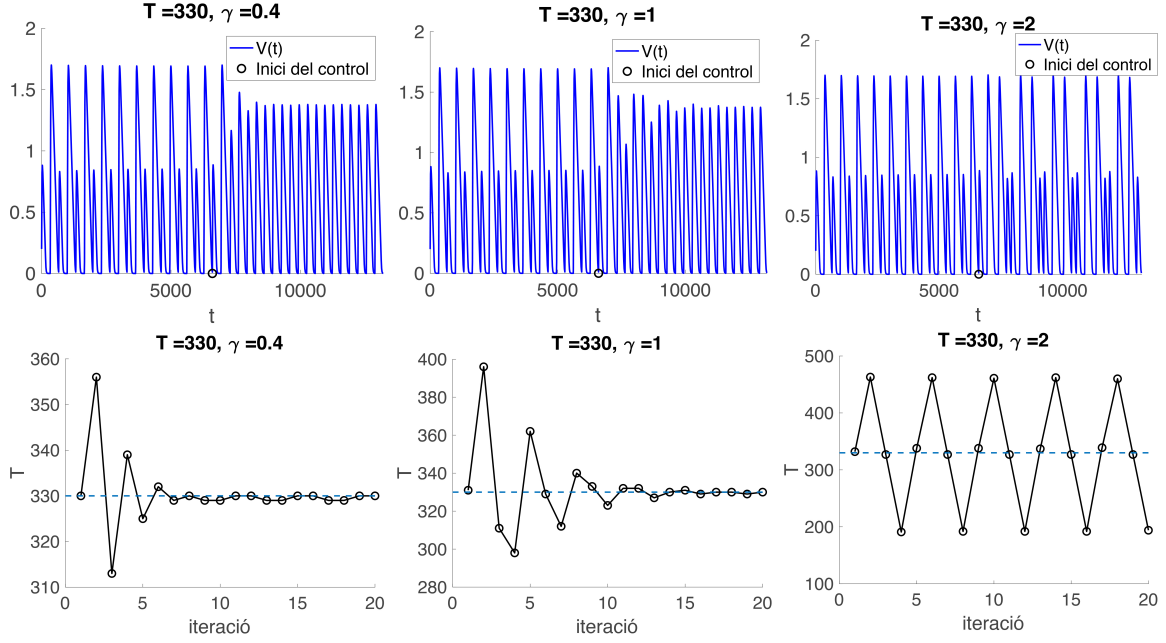


Figura 4.2: Resultats del control pel període inicial $T = 330$ per a diferents γ .

el període resultant tendeix a ser el període inicial $T = 330ms$. Per tant, podem confirmar que el control funciona. Per altra banda, per $\gamma = 2$ el mètode no només no funciona, sinó que torna a duplicar el període de l'ona, resultant en una funció $4T$ -periòdica donada la inestabilitat que estem forçant.

4.1.3 Resultats numèrics en funció del període inicial i de γ

Un cop coneixem la influència de la variable γ en l'estabilització del sistema, ens centrarem en els valors pels quals sabem que aquest funciona, és a dir, $\gamma = 0.4$ i $\gamma = 1$. Per tal de veure quin és el rang de períodes en el que el model és estable si s'aplica el control, iterarem per a diferents períodes inicials i medirem les variables ΔP_{ics} , APD i DI en les dues últimes iteracions.

Prenent valors de T de $320ms$ a $380ms$ i iterant el control 20 vegades, després d'haver-lo estabilitzat durant 20 iteracions, obtenim els resultats de la Fig. 4.3, on les funcions per a $\gamma = 0.4$ i $\gamma = 1$ son pràcticament iguals i per tant queden solapades. Podem observar que per $\gamma = 0.4$ i $\gamma = 1$ aconseguim corregir les inestabilitats per tot període inicial, ja que la diferència entre els dos pics consecutius és zero. Així afirmem que en el cas d'una cèl·lula, podem corregir els alternans utilitzant aquest primer mètode de control, sigui quin sigui el període inicial.

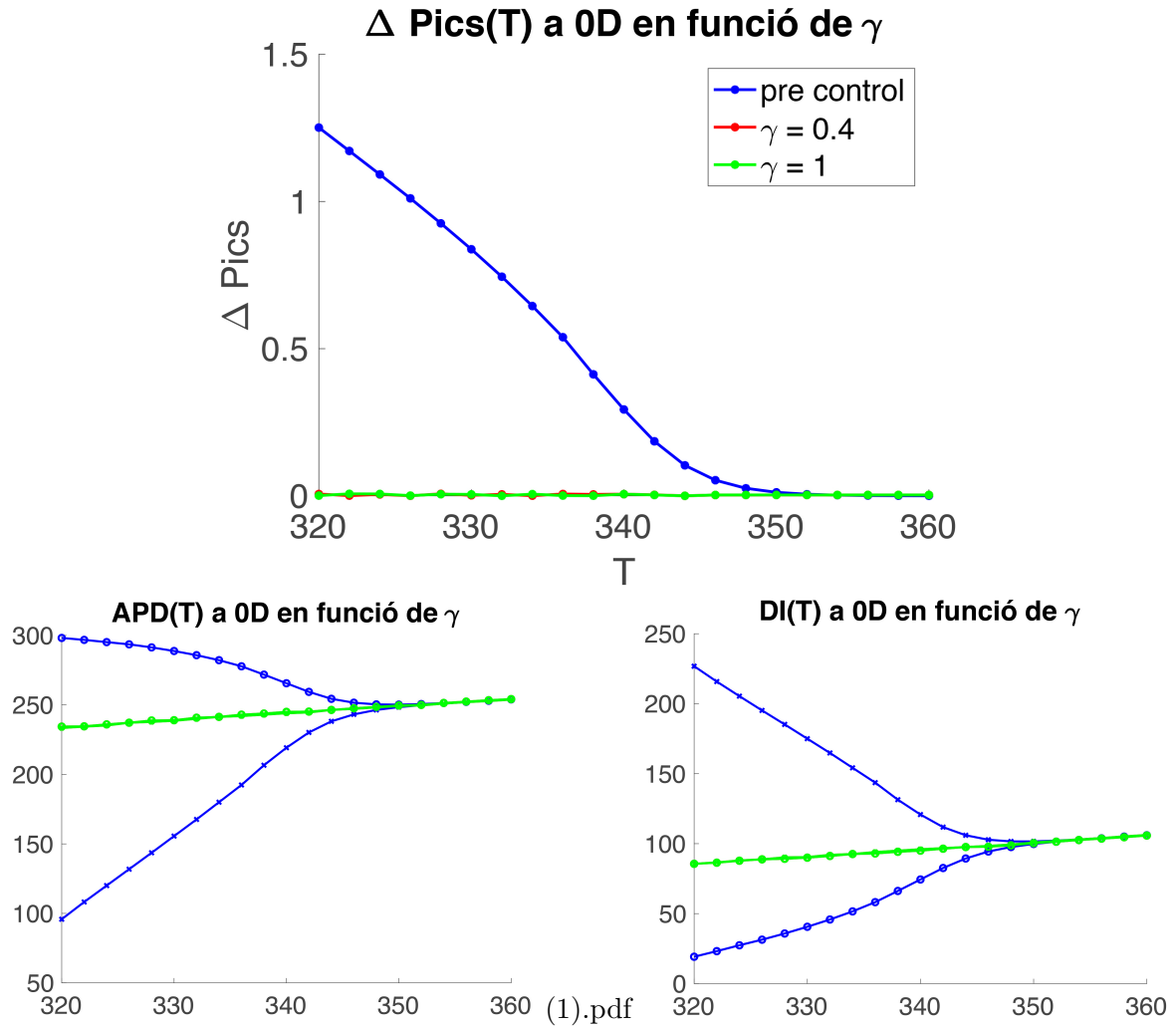


Figura 4.3: Estudi dels resultats del primer control en funció de T , per diferents valors de γ

4.2 Cas en teixit

En el cas del teixit aplicarem les mateixes condicions d'estabilitat sobre la variable γ que en el cas anterior. És a dir, suposarem que el mètode funciona per $f' > 1$ si $1 - \frac{1}{f'} < \gamma < \frac{2}{f'}$, fet que comprovarem numèricament.

Podem trobar el codi a l'apèndix D.2.2.

4.2.1 Resultats numèrics per un període i una longitud determinades

Prenent el període inicial $T = 290$ ms amb el qual sabem que apareixen alternans per $L = 10$ cm, i iterant 20 cops el control després de 20 iteracions d'estabilització dels alternans, obtenim els resultats de la Fig. 4.4. Podem observar que per $\gamma = 0.4$ i $\gamma = 1$ a l'inici del teixit els

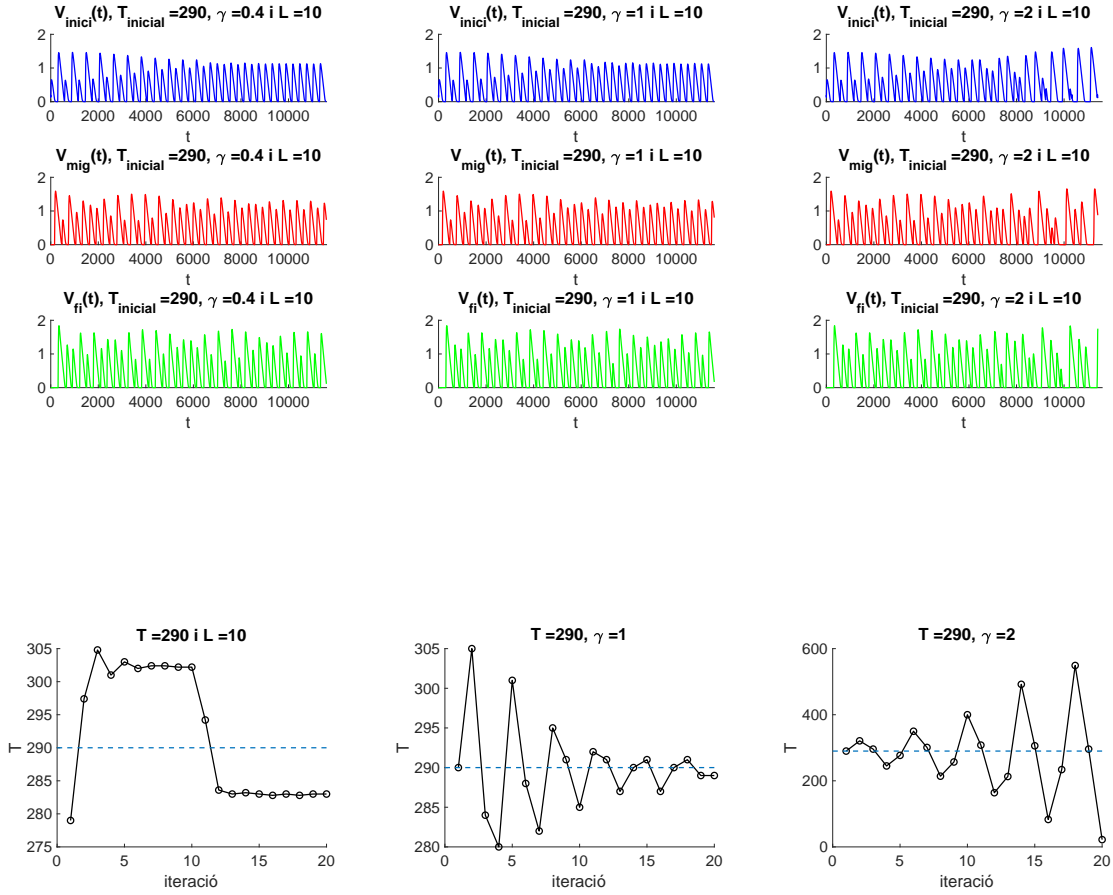


Figura 4.4: Resultats per $T = 290$ i $L = 10$ en funció de γ

alternans s'estabilitzen i al mig es redueixen, però no hi ha canvis en les cèl·lules finals. Pel que fa als resultats per $\gamma = 2$, de nou no s'estabilitzen i empitjoren el resultat. Per tant, a partir d'ara considerarem $\gamma = 0.4$.

Si considerem un període inicial més lent, com per exemple $T = 305$, i de nou resollem, el control és efectiu a tot el teixit com observem a la segona fila de la Fig. 4.5. De manera que intuïm que en aquest cas, com en el cas del model per una cèl·lula, a més gran el període menys inestable el sistema, i per tant més fàcil la correcció dels alternans. Per comprovar-ho estudiarem la influència de T en la possibilitat de correcció a la secció 4.2.2.

Per altra banda, prenent el mateix període inicial però considerant una fibra de teixit més curta, $L = 4$ cm, aconseguim corregir els alternans en la totalitat del teixit com podem veure

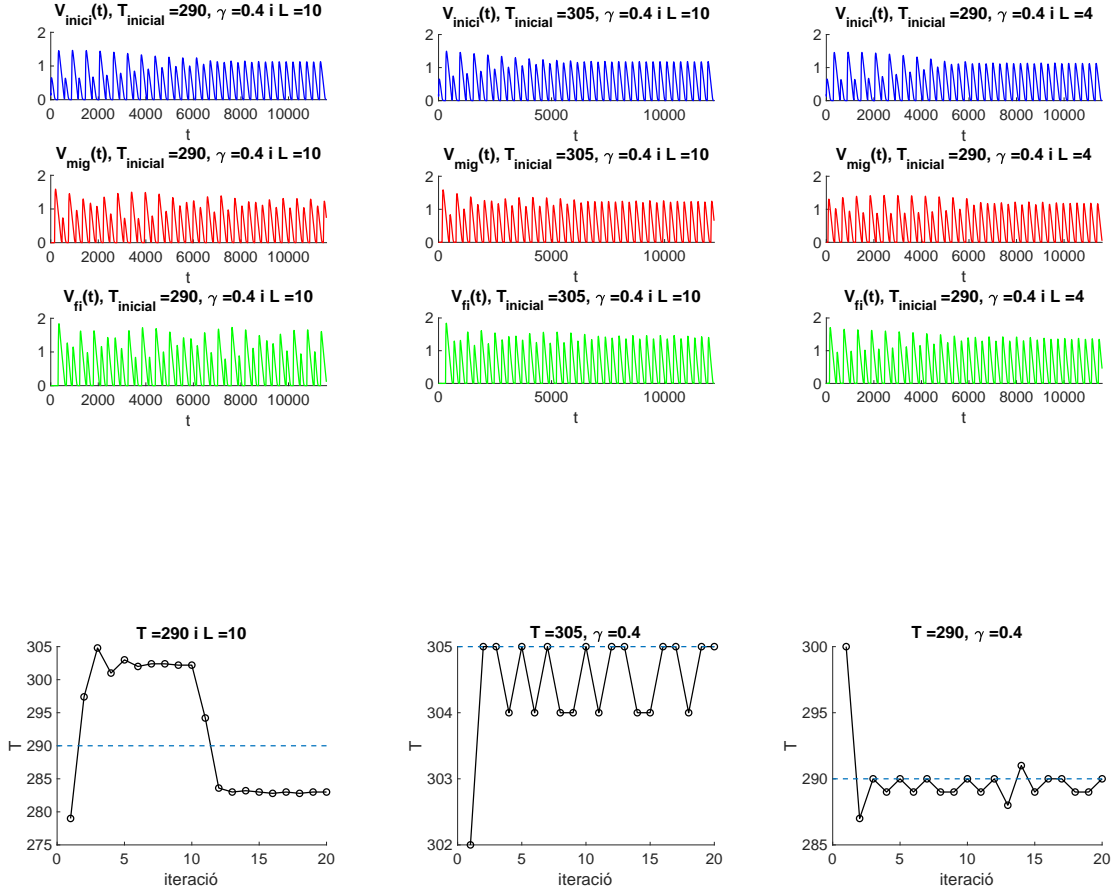


Figura 4.5: Resultats variant el període i la longitud amb $\gamma = 0.4$.

a la tercera fila de la Fig. 4.5. Vistos aquests resultats amb el mateix període per diferents longituds, intuïm que com més curt és el teixit, més ampliarem la possible correcció del mètode de control. Per tal de confirmar-ho, fixarem un període i veurem quina influència exerceix la longitud del teixit en la variable ΔPics .

4.2.2 Resultats numèrics en funció del període per una longitud determinada

En aquesta secció considerarem $\gamma = 0.4$ i $L = 10$ cm, i estudiarem quin és el rang de períodes pels quals el mètode de control estabilitza els alternans. Per fer-ho iterarem per períodes T inicials entre 280 i 320 ms i mesurarem quina és la diferència entre els pics a l'inici, al mig i al

final del teixit un cop aplicat el control.

Iterant 20 cops l'estabilització del mètode i aplicant 20 iteracions més de control obtenim els resultats de la Fig. 4.6. Observarem, en aquestes resolucions, que aconseguim corregir els alternans a l'inici del teixit fins a $T = 290$ ms aproximadament, però no aconseguim fer-ho en la totalitat del teixit per períodes menors a $T = 305$ ms. Aquest fet concorda amb els resultats obtinguts a la (Fig. 4.5).

4.2.3 Resultats numèrics en funció de la longitud per a un període determinat

En aquesta secció fixarem $\gamma = 0.4$ i $T = 285$ ms, i tractarem de confirmar les sospites de la secció 4.2.1, pel que fa a la relació entre la longitud del teixit L i la capacitat de control del mètode.

Imposant longituds entre 0.5 i 20 cm, i resolent numèricament, obtenim els resultats de la Fig. 4.6. Aquí, veiem que a l'inici del teixit podem corregir aquestes inestabilitats per tota mida de fibra, però que només per valors menors a $L = 4$ cm s'eliminen en tot el teixit. Aquest fet concorda amb els resultats obtinguts a la Fig. 4.5, ja que en aquesta aconseguim corregir-los.

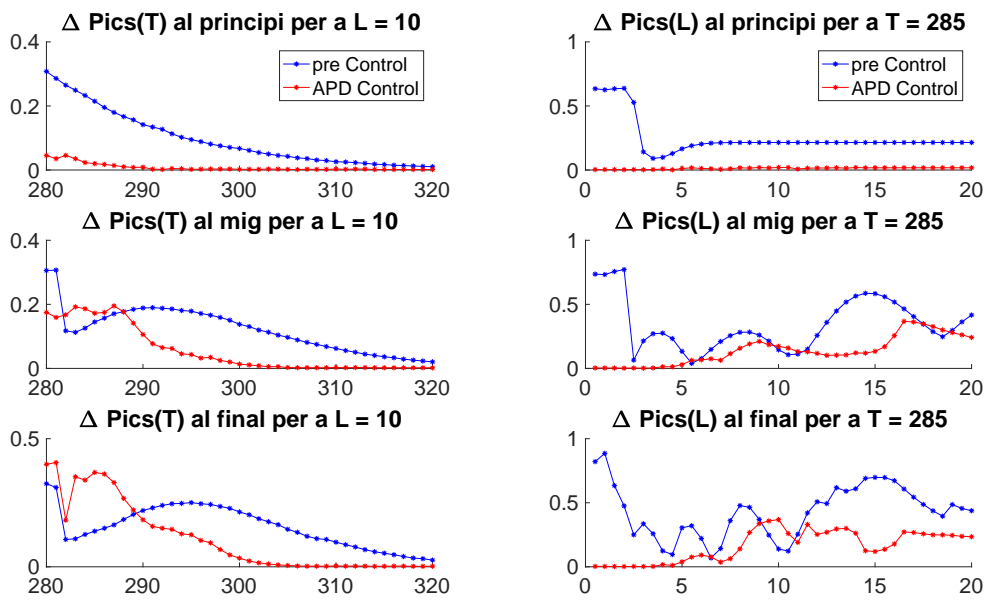


Figura 4.6: Resultats de l'estudi de les influències del període inicial i la longitud del teixit en el control de l'APD aplicat al model unidimensional.

Capítol 5

2n mètode de control, DI constant

Novament, centrarem el control dels alternans prenent el període entre els pols elèctrics com una variable discreta, la qual modificarem a cada iteració. Definirem doncs el període a la n -èssima iteració com:

$$T^n = APD^n + DI^* \quad (5.1)$$

On el valor $DI^* =: d^*$ és un valor fixat.

De manera que aquest mètode consistirà en la imposició d'un interval diastòlic concret, amb el qual esperem obtenir una resposta constant en la durada del potencial d'acció, ja que coneixem que només depèn d'aquest DI , com hem vist a l'apartat d'estabilitat.

Podem trobar aplicacions d'aquest mètode de control a [12] i [13].

5.1 Cas d'una sola cèl·lula

En primer lloc ens centrarem en el primer model, és a dir, en el d'una sola cèl·lula. Per aquest model, estudiarem l'estabilitat del mètode per tal de provar la seva eficàcia. En segon lloc, parlarem de com implementar-lo numèricament, ja que com observarem a la secció 5.1.1, per tal que funcioni aquesta variable ha de ser exactament $d^* = T - a^*$ i per tant necessitem coneixements previs de la corba de restitució. Finalment, estudiarem els resultats que obtenim amb aquesta implementació.

Podem trobar el codi a l'apèndix D.3.1.

5.1.1 Estabilitat aplicant el mètode

Considerem de nou el sistema $APD^{n+1} = f(DI^n)$ o equivalentment, $a^{n+1} = f(d^n) = f(T - a^n)$ que té un punt fix a $a^* = f(T - a^*)$. De manera que tenim

$$a^{n+1} = f(T^n - a^n) \quad (5.2)$$

$$= f(a^n + d^* - a^n) \quad (5.3)$$

$$= f(d^*) \quad (5.4)$$

Per tant, prenent $d^* = T - a^*$ assegurem la convergència del mètode.

5.1.2 Implementació numèrica

Per la implementació numèrica d'aquest mètode necessitem coneixements previs del sistema per tal de poder imposar el d^* adient, sense alterar el període de batec. En concret, hem de conèixer l'expressió de la corba de restitució. A l'annex C expliquem com a partir de valors coneguts en podem calcular una expressió, utilitzant el mètode dels mínims quadrats.

Un cop definida la nostra aproximació de la corba de restitució, per tal d'imposar el d^* adient per a cada període T , buscarem la intersecció de la recta $T = APD + DI$ i $APD = f(DI)$ calculant el zero de $g(DI) = f(DI) - (T - DI)$. Per fer-ho, usarem la funció de Matlab *fsolve*, utilitzant com a punt inicial un promig dels DI 's.

Un altre aspecte a tenir en compte en la implementació numèrica d'aquest control és que el DI d'una iteració inclou el temps de reacció un cop activat l'impuls elèctric. Per tal de tindre'l en compte, un cop hagem iterat la meitat de períodes de control, restarem aquest temps de reacció al T que imposem.

5.1.3 Resultats numèrics per un període inicial determinat

Novament, prenent un període per al qual hi ha alternans en un inici com $T = 330$ ms i aplicant el control, les inestabilitats es corregeixen com podem observar a la (Fig. 5.1). En aquesta figura hem aplicat 20 iteracions de control després d'haver estabilitzat el sistema durant 20 iteracions més. Contemplem que abans de corregir el DI tenint en compte el temps de reacció, el període tendia a ser una mica més alt de l'inicial, però un cop aplicada la correcció, tendeix a aquest.

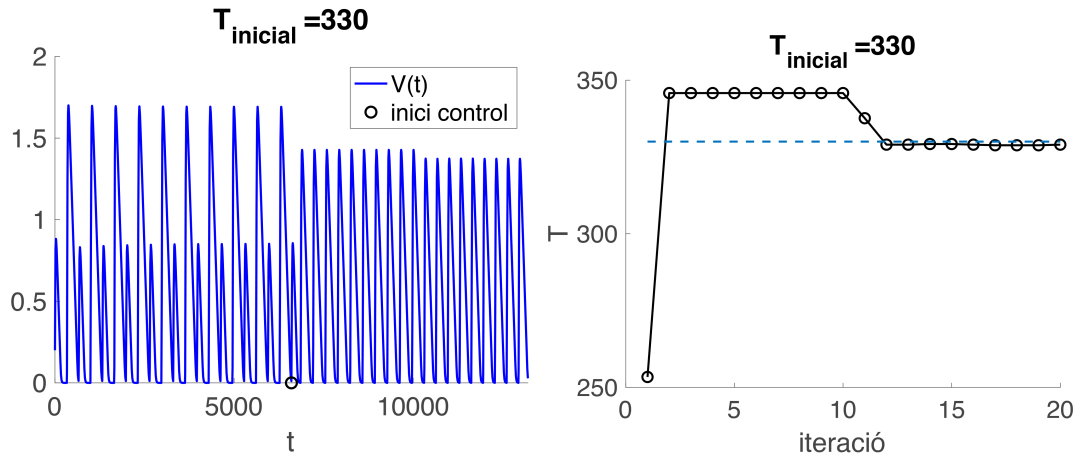


Figura 5.1: Resultats per $T = 330$ ms en el cas d'una sola cèl·lula

5.1.4 Resultats numèric en funció del període inicial

Pel que fa a l'efectivitat del mètode en funció del període inicial, igual que en el primer control, aquest funciona per tot període inicial que considerem, com podem observar a la Fig. 5.2.

5.2 Cas en teixit

De nou en el cas unidimensional, aplicarem els resultats obtinguts del model d'una sola cèl·lula. Com hem fet en el cas del control anterior, també tindrem en compte els factors de la longitud del teixit i el període inicial per tal d'estudiar l'efectivitat del mètode de control.

Podem trobar el codi a l'apèndix D.3.2.

5.2.1 Resultats numèrics per un període i una longitud determinades

Prenent $T = 290$, període inicial pel qual sabem que apareixen alternans en el cas unidimensional amb $L = 10$, i aplicant el control, observem que els alternans es corregeixen a l'inici del teixit, però segueixen al mig i al final d'aquest com podem veure a la Fig. 5.3, on hem aplicat 20 iteracions d'estabilització i 20 de control.

Com en el primer control, si mantenim la longitud del teixit però prenem un període més gran, en aquest cas $T = 305$, el control s'estén a tot el teixit eliminant els alternans d'arreu com podem observar a la Fig. 5.4 on hem aplicat el mateix nombre d'iteracions.

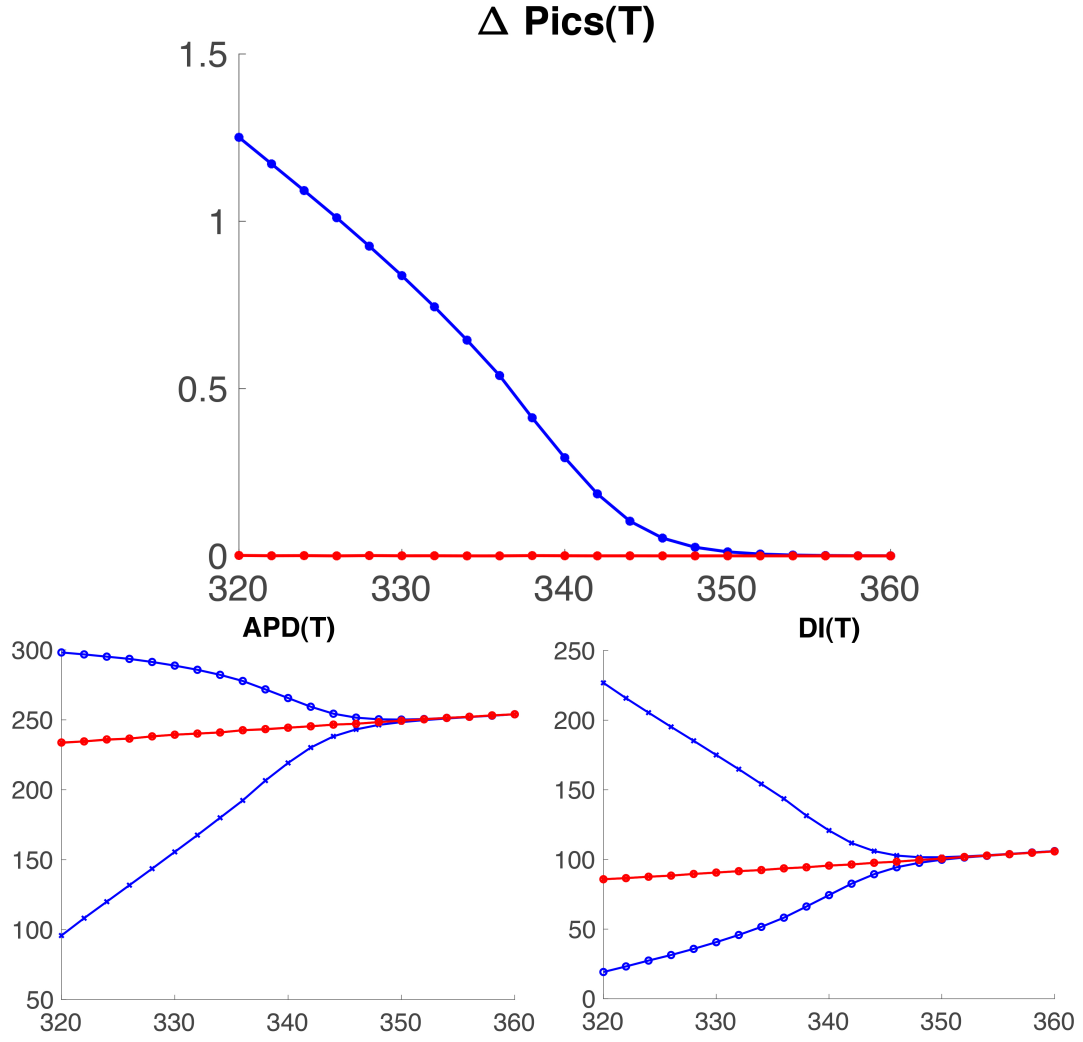


Figura 5.2: Estudi dels resultats del segon mètode de control pel primer model en funció del període inicial

També, si mantenim el període $T = 290$ ms però reduïm la longitud del teixit en $L = 4$ cm, aconseguim corregir les inestabilitats com podem observar a la Fig. ?? obtinguda amb el mateix procediment.

5.2.2 Resultats numèrics en funció del període per una longitud determinada

Si fixem la variable longitud en $L = 10$ cm, el rang de valors pels quals el control funciona és prou semblant al del primer mètode com podem observar a la Fig. 5.6. En aquest cas, la correcció dels alternans a l'inici del teixit és possible sigui quin sigui el període inicial. Pel que fa a la correcció en la totalitat del teixit però, aquesta només es produeix per períodes inicials majors a $T = 305$ ms.

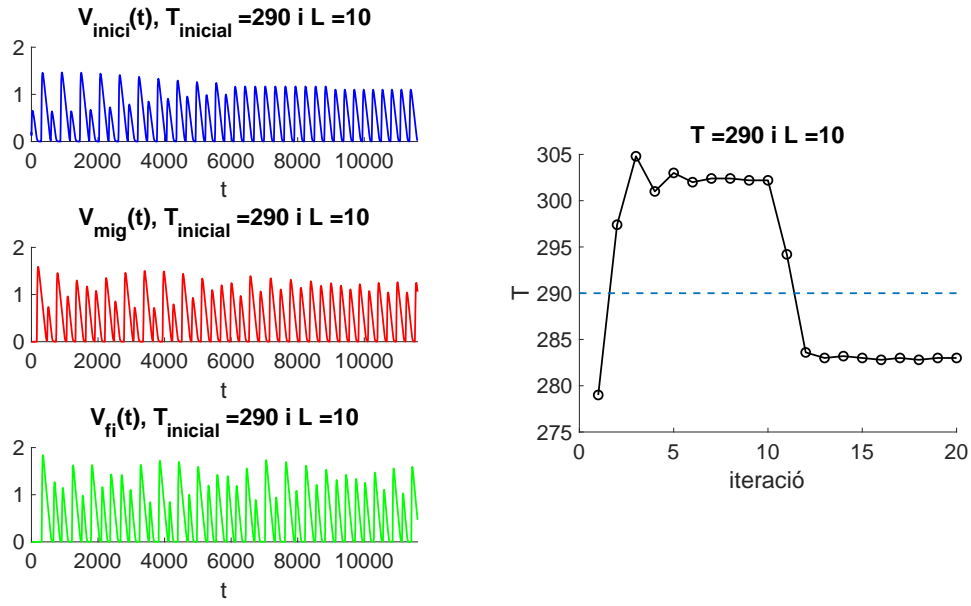


Figura 5.3: Resultats per $T = 290$ ms i $L = 10$ cm

5.2.3 Resultats numèrics en funció de la longitud per a un període determinat

Per tal d'observar l'efecte que té la longitud en l'eficàcia d'aquest segon mètode, prenem el període inicial $T = 285$ ms, període pel qual sabem que es produeixen alternans, i resolem per a longituds entre 0.5 i 20 cm, com prèviament havíem fet en el mètode de control anterior. En aquest cas, obtenim resultats pràcticament idèntics que en el anterior mètode com veiem a la Fig. 5.6, ja que el control només es dóna en la totalitat del teixit per longituds menors o iguals a $L = 5$ cm, i sempre es corregeixen els alternans a l'inici del teixit.

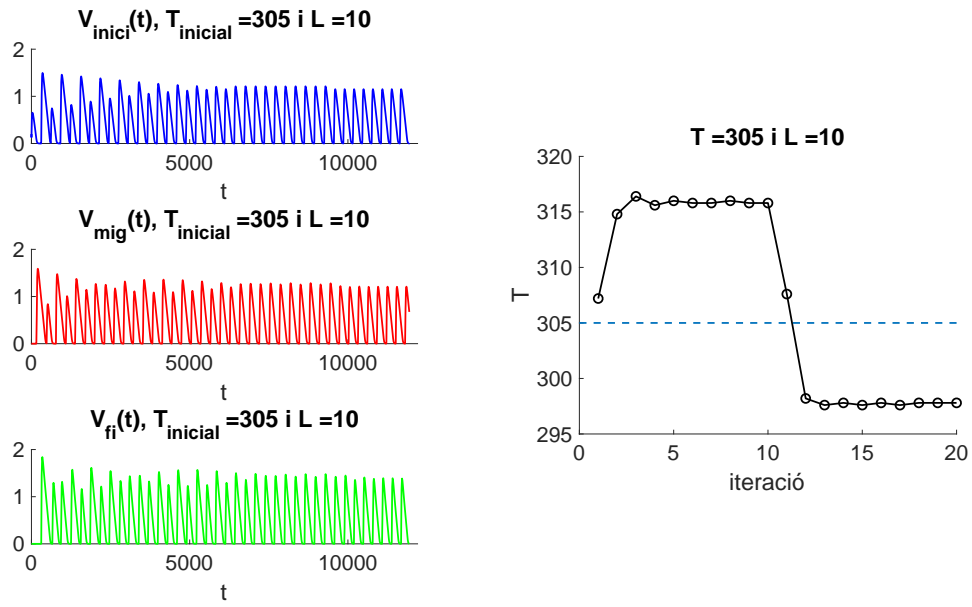


Figura 5.4: Resultats per $T = 305$ ms i $L = 10$ cm.

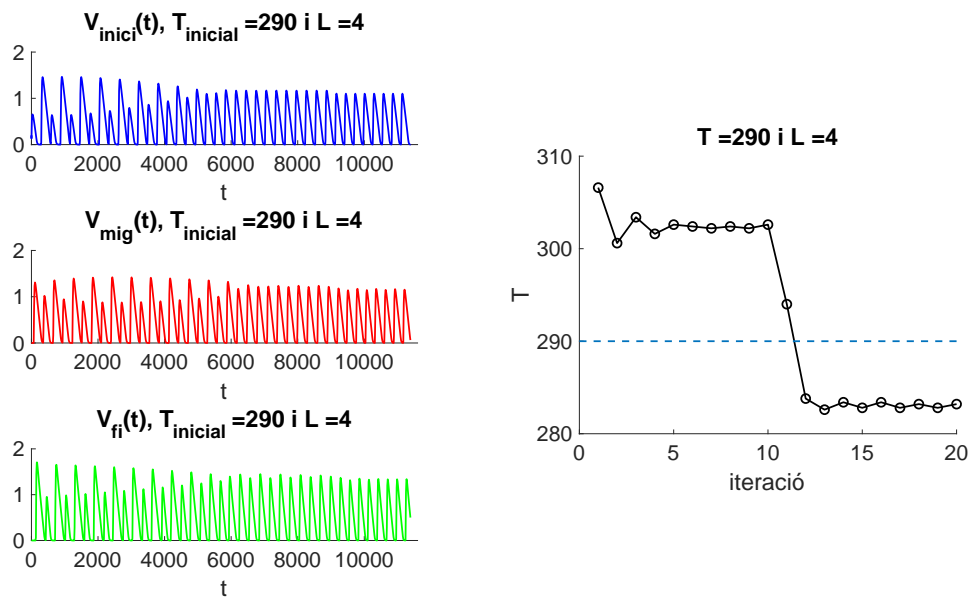


Figura 5.5: Resultats per $T = 290$ i $L = 4$ cm

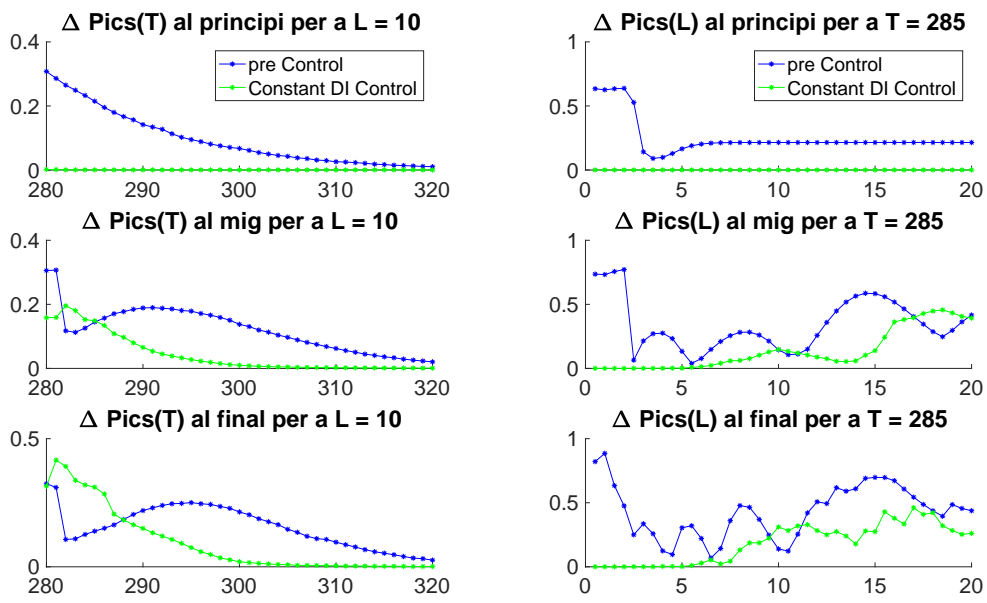


Figura 5.6: Resultats de l'estudi de les influències del període inicial i la longitud del teixit en el control del DI constant aplicat al model unidimensional.

Capítol 6

Comparació dels mètodes

Un cop vistos aquests dos mètodes de control dels alternans, tractarem de comparar-los des del punt de vista dels resultats que hem obtingut, com des dels coneixements previs del sistema que necessitem per tal d'implementar-los.

Pel que fa als resultats, podem observar que són bastant similars tant pel model d'una sola cèl·lula, com pel model de teixit, on és lleugerament millor el mètode de control del DI constant. Pel que fa al primer, la correcció de les inestabilitats es dona per tot període inicial, pel que podem concloure que tots dos mètodes funcionen. En el cas del model en teixit, aquests controls, corregeixen les inestabilitats a l'inici de la fibra per tot període inicial, però el control es perd quan ens allunyem d'aquest com podem observar a la (Fig. 6.1). També, tots dos mètodes, depenen de la longitud del teixit de manera equivalent. Per tant, a nivell de resultats podem concloure que tots dos mètodes són igual d'eficaços.

Per altra banda, si ens centrem en els coneixements que requereixen, el mètode de control del DI constant necessita un coneixement del sistema previ a la seva implementació, ja que no es pot aplicar sense conèixer l'expressió de la corba de restitució aproximada, com la del apèndix C. En canvi, l'aplicació del mètode de l'APD no requereix cap més coneixement que l'interval pel què γ el fa estable.

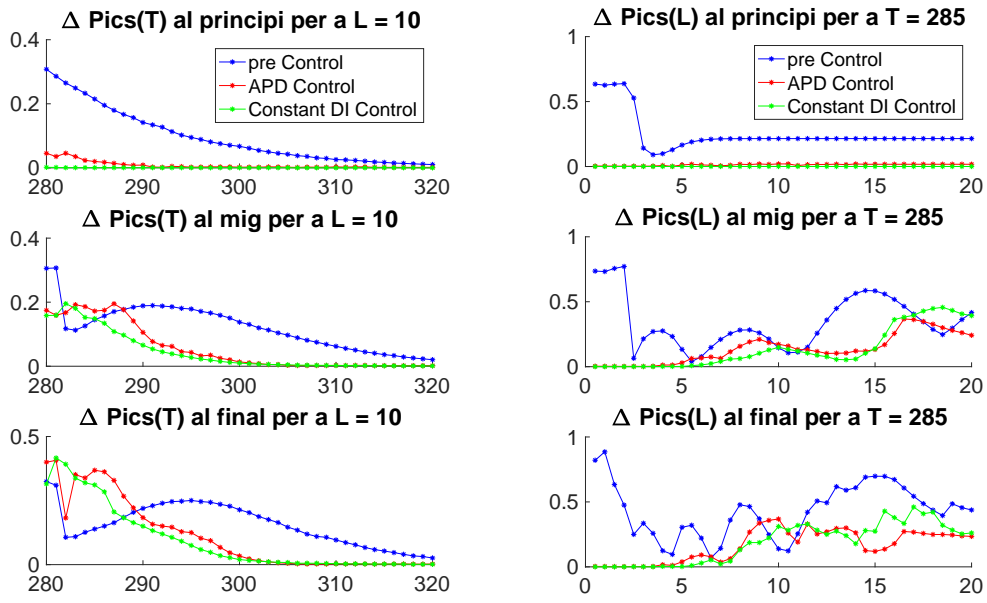


Figura 6.1: Resultats obtinguts amb el mètode de control de l'APD amb $\gamma = 0.4$ i el mètode de control del DI constant.

Capítol 7

Conclusions i futurs projectes

Un cop fet l'estudi exhaustiu dels dos mètodes de control discrets, podem concloure que tots dos funcionen per igual en el cas unicel·lular, suposant sempre la correcció dels alternans. En el cas de teixit, no s'estabilitza el sistema sota qualsevol condició, existeix una longitud màxima per la qual és possible que es produeixi la correcció dels alternans i aquesta s'assoleix de manera similar en tots dos mètodes. Diversos estudis apunten al fet que existeix una longitud màxima que podem controlar amb un sol punt, provant-ho de manera numèrica, o fins i tot establint cotes analítiques com les que podem trobar a l'article [9].

Així doncs, podríem plantejar com a un futur projecte la implementació d'aquests mètodes mitjançant diferents punts de control, per tal de no superar entre punt i punt aquesta longitud màxima.

Per altra banda, sí que hi ha moltes diferències en l'aplicació a nivell numèric dels mètodes, ja que en el del DI Constant es necessiten uns coneixements previs del sistema, però no cap en el cas del control de l'APD, on només basem el control en els dos APD's anteriors.

De manera que si haguéssim d'escollir un mètode per tal d'instal·lar-lo en un dispositiu del tipus marcapassos, escolliríem el primer, és a dir, el mètode de control de l'APD, ja que resoldria el marge d'error en l'aproximació de la corba i les possibles variacions del sistema.

Actualment, també existeixen altres mètodes de control dels alternans, on l'estabilització del sistema es solventa usant controls continus com els que apareixen a [14] i [15]. Per tant podríem plantejar com a futurs projectes, la reproducció, de manera similar, de l'estudi fet en aquest treball, per tal de comparar els resultats que obtindríem.

Bibliografia

- [1] Alonso, Sergio, Markus Bär, and Blas Echebarria. "Nonlinear physics of electrical wave propagation in the heart: a review." *Reports on Progress in Physics* 79.9 (2016): 096601.
- [2] Verrier, Richard L., et al. "Microvolt T-wave alternans: physiological basis, methods of measurement, and clinical utility—consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology." *Journal of the American College of Cardiology* 58.13 (2011): 1309-1324.
- [3] Pandit, Sandeep V., et al. "A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes." *Biophysical journal* 81.6 (2001): 3029-3051.
- [4] Mendis, Shanthi, Pekka Puska, and Bo Norrving. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, 2011.
- [5] Beeler, G. W., and H. Reuter. "Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres." *The Journal of physiology* 207.1 (1970): 191-209.
- [6] Noble, Denis. "A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials." *The Journal of physiology* 160.2 (1962): 317-352.
- [7] Malmivuo, Plonsey, Jaakko Malmivuo, and Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, USA, 1995.
- [8] Flavio H. Fenton and Elizabeth M. Cherry (2008) *Models of cardiac cell*. Scholarpedia, 3(8):1868.
- [9] Echebarria, Blas, and Alain Karma. "Spatiotemporal control of cardiac alternans." *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 12.3 (2002): 923-930.
- [10] Hall, Kevin, et al. "Dynamic control of cardiac alternans." *Physical Review Letters* 78.23 (1997): 4518.

- [11] Hall, G. Martin, and Daniel J. Gauthier. "Experimental control of cardiac muscle alternans." *Physical Review Letters* 88.19 (2002): 198102.
- [12] Jordan, Peter N., and David J. Christini. "Adaptive diastolic interval control of cardiac action potential duration alternans." *Journal of cardiovascular electrophysiology* 15.10 (2004): 1177-1185.
- [13] Zlochiver, S., C. Johnson, and E. G. Tolkacheva. Constant DI pacing suppresses cardiac alternans formation in numerical cable models. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 27.9 (2017): 093903.
- [14] Garzón, Alejandro, Roman O. Grigoriev, and Flavio H. Fenton. Continuous-time control of alternans in long Purkinje fibers. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 24.3 (2014): 033124.
- [15] Wilson, Dan, and Jeff Moehlis. "Spatiotemporal control to eliminate cardiac alternans using isostable reduction." *Physica D: Nonlinear Phenomena* 342 (2017): 32-44.
- [16] Vladimir S. Zykov (2008) Excitable media. *Scholarpedia*, 3(5):1834.
- [17] Tolkacheva, E. G., et al. Condition for alternans and stability of the 1: 1 response pattern in a "memory" model of paced cardiac dynamics. *Physical review E* 67.3 (2003): 031904.

Apèndix A

Potencial de Nernst

Podem descriure el corrent generat pel conjunt d'un tipus d'ions en funció de la diferencia de voltatge a la membrana cel·lular i el temps com:

$$I(V, t) = Ng(V, t)i(V) \quad (\text{A.1})$$

on: N és el nombre de canals iònics, g és la proporció de canals oberts i i és el corrent que passa per un canal iònic.

Suposem que només tenim ions d'un tipus subjectes al gradient d'un potencial. De manera que, apareixerà un flux de la forma

$$\vec{v} = \frac{q\vec{E}}{\mu} = -\frac{q}{\mu}\vec{\nabla}V \quad (\text{A.2})$$

on μ és la dissipació i $q = z|e|$ és la càrrega.

Considerant la relació d'Einstein $\mu = k_B T/D$, tenim

$$\vec{v} = -D\frac{q}{k_B T}\vec{\nabla}V \quad (\text{A.3})$$

El flux generat per aquest camp serà:

$$\vec{j} = c\vec{v} = -cD\frac{q}{k_B T}\vec{\nabla}V \quad (\text{A.4})$$

En el cas general, també hi haurà un flux general pel gradient de la concentració

$$\vec{j} = -cD\frac{q}{k_B T}\vec{\nabla}V - D\vec{\nabla}c = -D(c\frac{q}{k_B T}\vec{\nabla}V + \vec{\nabla}c) \quad (\text{A.5})$$

A aquesta equació l'anomenem equació de Nernst-Plank.

Quan ens trobem en equilibri $\vec{j} = 0$, de manera que en una dimensió:

$$\frac{dc}{dx} + c \frac{q}{k_B T} \frac{dV}{dx} = 0 \quad (\text{A.6})$$

Integrant tenim:

$$\ln c|_i^e = -\frac{q}{k_B T} (V_e - V_i) V_{Nernst} = V_i - V_e = \frac{k_B T}{q} \ln c_e / c_i \quad (\text{A.7})$$

De manera que obtenim una expressió pel potencial del Nernst.

Apèndix B

Equació del cable

En aquest apèndix reproduïrem la formulació de l'equació del cable plantejada a [1].

Considerem que el potencial d'acció varia de manera longitudinal respecte la cèl·lula i és constant de manera radial. Llavors, les variacions del potencial dins i fora la cèl·lula vindran descrites per:

$$\begin{aligned}I_i(x) &= g_i[V_i(x+dx) - V_i(x)]/dx \\I_e(x) &= g_e[V_e(x+dx) - V_e(x)]/dx\end{aligned}\tag{B.1}$$

on hem suposat que es compleix la llei d'Ohm i g_i , g_e són les conductàncies a l'interior i exterior de la cèl·lula, respectivament.

Per altra banda, per la llei de Kirchhoff, la suma de els corrents entrants i sortints per un punt en concret és 0, és a dir,

$$I_i(x) - I_i(x+dx) = I_t dx = I_e(x+dx) - I_e(x)\tag{B.2}$$

on I_t és el corrent transmembrana, que és la suma de els corrents iònics i la de la capacitància. És a dir,

$$I_t = p\left(C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}\right)\tag{B.3}$$

on p és el perímetre de la cèl·lula.

Prenent el límit quan $dx \rightarrow 0$, tenim:

$$I_i(x) = g_i \frac{\partial V_i}{\partial x} \quad (\text{B.4})$$

$$I_e(x) = g_e \frac{\partial V_e}{\partial x} \quad (\text{B.5})$$

$$I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x} \quad (\text{B.6})$$

De manera que substituint a l'Eq. (B.3) i utilitzant $V_i = V + V_e$,

$$p(C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}) = \frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V_i}{\partial x}) = -\frac{\partial}{\partial x} (g_e \frac{\partial V_e}{\partial x}) \quad (\text{B.7})$$

$$p(C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}) = \frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V}{\partial x}) + \frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V_e}{\partial x}) \quad (\text{B.8})$$

Per altra banda, per l'equació l'Eq. (B.6) sabem que,

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} + \frac{\partial I_e}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} (I_i + I_e) = \frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V_i}{\partial x} + g_e \frac{\partial V_e}{\partial x}) = 0 \quad (\text{B.9})$$

suposant que les conductàncies són homogènies.

$$\frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V_i}{\partial x} + g_e \frac{\partial V_e}{\partial x}) = \frac{\partial}{\partial x} (g_i \frac{\partial V}{\partial x} + (g_i + g_e) \frac{\partial V_e}{\partial x}) = 0 \quad (\text{B.10})$$

que té per solució:

$$g_e \frac{\partial V_e}{\partial x} = -g_i \frac{\partial V_i}{\partial x} + C, \text{ o } \frac{\partial V_e}{\partial x} = -\frac{g_i}{g_i + g_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{C}{g_i + g_e} \quad (\text{B.11})$$

d'on obtenim l'equació unidimensional del cable:

$$p(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}) = \frac{\partial}{\partial x} (\frac{g_i g_e}{g_i + g_e} \frac{\partial V}{\partial x}) \quad (\text{B.12})$$

De manera que prenent $D = \frac{1}{pC_m} \frac{g_i g_e}{g_i + g_e}$,

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{pC_m} \frac{\partial}{\partial x} (\frac{g_i g_e}{g_i + g_e} \frac{\partial V}{\partial x}) - \frac{I_{ion}}{C_m} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (\text{B.13})$$

ja que suposem que les conductàncies no depenen de la posició.

Apèndix C

Aproximació de la corba de restitució per mínims quadrats

Donat que a la secció 3.2.2 hem vist que la corba de restitució es pot aproximar numèricament per una funció exponencial de la forma $f(x) = a \cdot (e^{bx} - 1)$, a partir dels valors (DI, APD) obtinguts a la secció 3.2.1, buscarem els paràmetres que minimitzin:

$$\bar{g}(a, b, c) = ||(f(DI_i; a, b) - APD_i)||_2 \quad (C.1)$$

O equivalentment, que minimitzin:

$$g(a, b, c) = \sum_{i=1}^n (a \cdot (e^{bDI_i} - 1) - APD_i)^2 \quad (C.2)$$

Per fer-ho buscarem (a^*, b^*) tal que $(\frac{\partial g}{\partial a}, \frac{\partial g}{\partial b})(a^*, b^*) = (0, 0)$ on,

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial a} &= 2 \sum_{i=1}^n e^{bDI_i} (a \cdot (e^{bDI_i} - 1) - APD_i) \\ \frac{\partial g}{\partial b} &= 2a \sum_{i=1}^n e^{bDI_i} DI_i (a \cdot (e^{bDI_i} - 1) - APD_i) \end{aligned}$$

Per resoldre aquest problema usarem la funció *fsolve* del Matlab prenent com a punt inicial $(-\frac{\tau_0\tau_+}{\tau_A}, -\frac{1}{\tau_-})$, ja que és la solució analítica que obtenim suposant $APD \gg \tau_+$. Com podem veure a la Fig. C.1, la corba resultant es prou propera als valors coneguts de la corba de restitució.

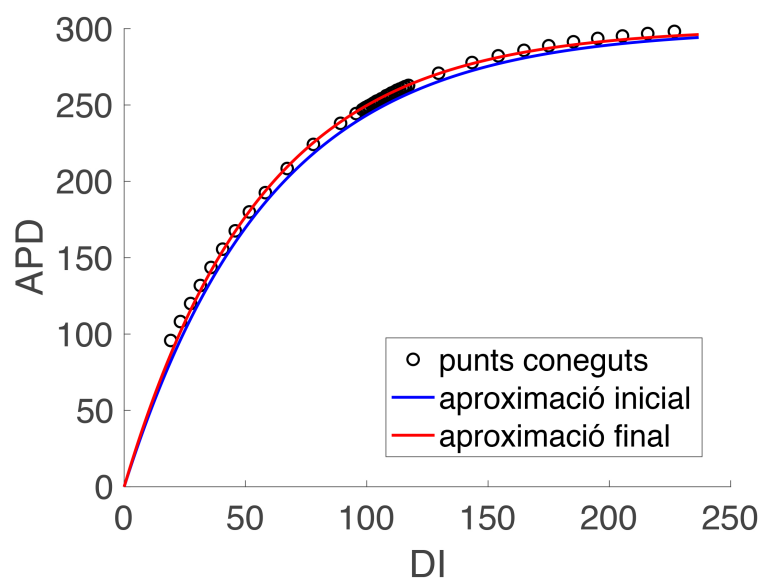


Figura C.1: Aproximació per mínims quadrats de la corba de restitució a partir dels valors (DI, APD) de la secció 3.2.1

Apèndix D

Codis dels programes

Tots els codis estan plantejats per la simulació dels models i l'aplicació dels mètodes de control en aquest utilitzant el Matlab.

D.1 Simulació dels models

D.1.1 Model d'una sola cèl·lula

```
function [y, t, APD, DI, APics] = estabilitzar_OD(y0, n_periodes, h, vull_APD, vull_V)

    global T;

    tend = n_periodes*T;

    npassos = tend/h;

    y = [];
    y(:, 1) = y0;
    t = [0: h: tend];

    for j = 2:npassos+1
        y(:, j) = step_DOPRI45_b1(@f, t(j), y(:, j-1), h);
    end
```

```

if (vull_APD)
    [APD, DI, APics] = APD_DI_APics (y (1, (n_periodes-3)*T/h:end), h);
else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (vull_V)
    y = y; t = [0: h: tend];
else
    y = 0; t = 0;
end

end
end

```

D.1.2 Model en teixit

```

function [V, h, t, APD, DI, APics] = estabilitzar_1D(V0, h0, n_periodes, Ax, At, L,
vull_APD, vull_V)

global T;
global Vc;

APD = []; DI = [];

D = 0.001;

V = [V0];
h = [h0];
x = [0:Ax:L];          m = length(x);
t = [0:At:n_periodes*T];  tsteps = length(t);

for j = 1:(tsteps-1)

```



```

for i = 2:11
    F = f(t(j), [V(i,j), h(i,j)]);
    % els primers 10 punts incorporen el terme del pols
    V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
    h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
end
for i = 12:(m+1)
    F = f_sin(t(j), [V(i,j), h(i,j)]);
    V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
    h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
end
V(1, j+1) = V(2,j+1);
V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1);
end

if (vull_APD)

    APics = zeros(1,3);
    Pics_inici = []; k = 1;
    for i = (3/4)*n_periodes:n_periodes-1
        Pics_inici(k) = max(V(1, (T/At)*i+1:(T/At)*(i+1)));
        k = k+1;
    end
    Pic_mitjana_inici = sum(Pics_inici)/(k-1);

    APics(1) = sum(abs(Pics_inici-Pic_mitjana_inici))/(k-1);

    DI_inici = []; APD_inici = [];
    j = ((3/4)*n_periodes - 1)*(T/At) + 1;
    while (V(1, j) < Vc); j = j+1; end
    while (V(1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
    for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
        if (j + 2*(T/At) > length(V(1, :)));break; end

```

```

    k = j; %inici DI
    while (V(1, j) < Vc && j+1 < length(V(1,:))); j = j+1; end
    DI_inici(i) = (j-k)*At;
    k = j; %inici APD
    while (V(1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1,:))); j = j+1; end
    APD_inici(i) = (j-k)*At;
end

APD(1,:) = APD_inici;
DI (1,:) = DI_inici;

tol = 1e-3;

jj = 1; while(abs(V(ceil(m/2)+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end

Pics_mig = []; k = 1;
i = (3/4)*n_periodes;
while ((T/At)*(i+1) + jj < length(V(ceil(m/2) + 1,:)))
    Pics_mig(k) = max(V(ceil(m/2)+1, (T/At)*i+jj:(T/At)*(i+1) + jj));
    k = k+1; i = i+1;
end
Pic_mitjana_mig = sum(Pics_mig)/(k-1);

APics(2) = sum(abs(Pics_mig-Pic_mitjana_mig))/(k-1);

DI_mig = []; APD_mig = [];
j = ((3/4)*n_periodes - 1)*(T/At) + jj;
while (V(ceil(m/2)+1, j) < Vc )
    j = j+1
end
while (V(ceil(m/2)+1, j) >= Vc)
    j = j+1
end % fi APD

```

```

for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
    if (j + 2*T/At > length(V(ceil(m/2)+1, :))); break; end
    k = j; %inici DI
    while (V(ceil(m/2) + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(ceil(m/2) +1 ,:)))
        j = j+1
    end
    DI_mig(i) = (j-k)*At;
    k = j; %inici APD
    while (V(ceil(m/2) + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(ceil(m/2) +1 ,:)))
        j = j+1
    end
    APD_mig(i) = (j-k)*At;
end

APD(2,1:length(APD_mig)) = APD_mig;
DI (2,1:length(DI_mig)) = DI_mig;

jj = 1; while(abs(V(m+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end

Pics_final = []; k = 1;
i = (3/4)*n_periodes;
while ((T/At)*(i+1) + jj < length(V(m+1,:)))
    Pics_final(k) = max(V(m+1, (T/At)*i+jj:(T/At)*(i+1) + jj));
    k = k+1; i = i+1;
end
Pic_mitjana_final = sum(Pics_final)/(k-1);

APics(3) = sum(abs(Pics_final-Pic_mitjana_final))/(k-1);

DI_final = []; APD_final = [];
j = ((3/4)*n_periodes - 1)*(T/At) + jj;
while (V(m+1, j) < Vc); j = j+1; end
while (V(m+1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD

```

```

    for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
        if (j + 2*T/At > length(V(m+1, :))); break; end
        k = j; %inici DI
        while (V(m + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(m+1, :))); j = j+1; end
        DI_final(i) = (j-k)*At;
        k = j; %inici APD
        while (V(m + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(m+1, :))); j = j+1; end
        APD_final(i) = (j-k)*At;
    end

    APD(3,1:length(APD_final)) = APD_final;
    DI (3,1:length(DI_final)) = DI_final;

else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (not(vull_V))
    V = 0; h = 0; t = 0;
end
end
end

```

D.2 Aplicació del Control de l'APD

D.2.1 Model d'una sola cèl·lula

```

function [y, t, TT, APD, DI, APics] = ControlAPD_OD_v2(y0, n_periodes, h, gamma, APD_0,
vull_APD, vull_V)

```

```

    global T; global tt;

```

```

    tau = T;

```

```

TT = [];
t = [];
t(1) = 0;
APD_ant = APD_0;

y = [];
y(:, 1) = y0;
Vc = 0.1;
ant = 1;

for j = 1:n_periodes

    for k = (ant+1):(ant+floor(tt/h))
        y(:, k) = step_DOPRI45_b1(@f_con, h*k, y(:, k-1), h);
    end

    i = ant;
    while (y(1, i) < Vc)
        i = i + 1;
    end
    inici_APD = i+1;

    k = ant+floor(tt/h);
    while (y(1, k) > Vc)
        k = k+1;
        y(:, k) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, h*k, y(:, k-1), h);
    end

    APD_nou = (k-inici_APD)*h;

    TT(j) = floor(tau + (gamma/2)*(APD_nou - APD_ant));

    for i = (k+1):(ant + ceil(TT(j)/h))

```

```

        y(:, i) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, h*i, y(:, i-1), h);
    end

    ant = ant + ceil(TT(j)/h);
    APD_ant = APD_nou;

end

t = [h: h: (ant-1)*h];
y = y(:, 2:end);

if (vull_APD)
    [APD, DI, APics] =
        APD_DI_APics(y(1, (end-((TT(end) + TT(end-1) + TT(end-2))/h):end)), h);
else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (not(vull_V))
    y = 0; t = 0;
end

end

end

```

D.2.2 Model en teixit

```

function [V, h, t, TT, APD, DI, APics] = ControlAPD_1D_v2(V0, h0, n_periodes, Ax, At, L,
gamma, APD_0, vull_APD, vull_V)

```

```

    global T;
    global tt;

    tau = T;

```

```

TT = [];

V = [V0];
h = [h0];
x = [0:Ax:L]; m = length(x);
t = []; t(1) = 0;
APD_ant= APD_0;
ant = 1;

Vc = 0.1;

D = 0.001;

APD = []; DI=[]; APics=[];
for k = 1:n_periodes

    for j = ant:(ant + floor(tt/At))
        for i = 2:11
            F = f_con(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
            % els primers 10 punts incorporen el terme del pols
            V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
            h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
        end
        for i = 12:(m+1)
            F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
            V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))
            +At*F(1);
            h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
        end
        V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
        V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
    end
end

```

```

i = ant;
while (V(1, i) < Vc)
    i = i + 1;
end
inici_APD = i+1;

j = ant + floor(tt/At);

while (V(1,j) > Vc)
    j = j+1;
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
        V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
        h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
    end
    V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
    V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
end

APD_nou = (j-inici_APD)*At;

TT(k) = floor(tau + (gamma/2)*(APD_nou - APD_ant));

for jj = (j+1):(ant + ceil(TT(k)/At))
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(jj*At, [V(i,jj), h(i,jj)]);
        V(i, jj+1) = V(i,jj) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,jj)-2*V(i,jj)+ V(i-1, jj))
        +At*F(1);
        h(i, jj+1) = h(i,jj) + At*F(2);
    end
    V(1, jj+1) = V(2,jj+1); h(1, jj+1) = h(2, jj+1);
    V(m+2, jj+1) = V(m+1, jj+1); h(m+2, jj+1) = h(m+1, jj+1);
end

```



```

end

ant = ant + ceil(TT(k)/At);
APD_ant = APD_nou;
end

if (vull_APD)
    APics = zeros(1,3);
    Pics_inici = [];
    ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At);
    for i = 1:ceil(((1/4)*n_periodes)-1)
        Pics_inici(i) = max(V(1, ant+1:ant + TT(ceil((3/4)*n_periodes)+i)/At));
        ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
    end
    Pic_mitjana_inici = sum(Pics_inici)/length(Pics_inici);

    APics(1) = sum(abs(Pics_inici-Pic_mitjana_inici))/length(Pics_inici);

    DI_inici = []; APD_inici = [];
    j = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At+1);
    while (V(1, j) < Vc); j = j+1; end
    while (V(1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
    for i = 1:((1/4)*n_periodes - 1)
        if (j + ceil((TT(end) + TT(end-1))/At) > length(V(1, :))); break; end
        k = j; %inici DI
        while (V(1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        DI_inici(i) = (j-k)*At;
        k = j; %inici APD
        while (V(1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        APD_inici(i) = (j-k)*At;
    end

    APD(1,:) = APD_inici;

```

```

DI (1,:) = DI_inici;

tol = 1e-3;

jj = 1; while(abs(V(ceil(m/2)+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end
ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
Pics_mig = []; k = 1;
for i = 1:(1/4)*n_periodes-1
    if(ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At) > length(V(ceil(m/2) + 1, :)))
        break
    end
    Pics_mig(i) = max(V(ceil(m/2) + 1, ant+1:ant +
        ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At)));
    ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
end
Pic_mitjana_mig = sum(Pics_mig)/length(Pics_mig);

APics(2) = sum(abs(Pics_mig-Pic_mitjana_mig))/length(Pics_mig);

DI_mig = []; APD_mig = [];
j =ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
while (V(ceil(m/2)+1, j) < Vc); j = j+1; end
while (V(ceil(m/2)+1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
    if (j + (TT(end) + TT(end-1))/At > length(V(ceil(m/2)+1, :))); break; end
    k = j; %inici DI
    while (V(ceil(m/2) + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    DI_mig(i) = (j-k)*At;
    k = j; %inici APD
    while (V(ceil(m/2) + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    APD_mig(i) = (j-k)*At;
end

```

```

APD(2,1:length(APD_mig)) = APD_mig;
DI (2,1:length(DI_mig)) = DI_mig;

jj = 1; while(abs(V(m+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end

Pics_final = []; k = 1;
ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
for i = 1:(1/4)*n_periodes-1
    if(ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At) > length(V(m + 1, :))); break; end
    Pics_final(i) = max(V(m+1, ant+1:ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At)));
    ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
end
Pic_mitjana_final = sum(Pics_final)/length(Pics_final);

APics(3) = sum(abs(Pics_final-Pic_mitjana_final))/length(Pics_final);

DI_final = []; APD_final = [];
j = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
while (V(m+1, j) < Vc); j = j+1; end
while (V(m+1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
    if (j + (TT(end) + TT(end-1))/At > length(V(m+1, :))); break; end
    k = j; %inici DI
    while (V(m + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    DI_final(i) = (j-k)*At;
    k = j; %inici APD
    while (V(m + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    APD_final(i) = (j-k)*At;
end

APD(3,1:length(APD_final)) = APD_final;
DI (3,1:length(DI_final)) = DI_final;

```

```

else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (vull_V)
    t = [At: At: ant*At];
    V = V(:,2:end); h = h(:,2:end);
else
    V = 0; h = 0; t = 0;
end
end
end

```

D.3 Aplicació del Control del DI constant

D.3.1 Model d'una sola cèl·lula

```

function [y, t, TT, APD, DI, APics] = ControlConstantDI_OD(y0, n_periodes, h, DI,
vull_APD, vull_V)

```

```

    global tt;

```

```

    TT = [];

```

```

    ant = 1;

```

```

    y = [];

```

```

    y(:, 1) = y0;

```

```

    for j = 1:ceil(n_periodes/2)

```

```

        for i = (ant+1):(ant+floor(tt/h))

```

```

            y(:, i) = step_DOPRI45_b1(@f_con, (i-1)*h, y(:, i-1), h);

```

```

        end
    end

```

```

k = ant+floor(tt/h);

while (y(1,k) > 0.1)
    k = k+1;
    y(:, k) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, (k-1)*h, y(:, k-1), h);
end

for i = (k+1):(k + (DI/h))
    y(:, i) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, (i-1)*h, y(:, i-1), h);
end

TT(j) = (k + floor(DI/h) - ant)*h;

ant = k + floor(DI/h);
end

%medim el temps que triga en arribar a Vc la cellula
END = length(y(1,:)); i = END - (TT(end)/h);
while (y(1, i) < 0.1)
    i = i+1;
end
t_reaccio = (i - (END - (TT(end)/h)))*h;
%definim el nou DI
DI = DI-t_reaccio;
for j = ceil(n_periodes/2)+ 1:n_periodes

    for i = (ant+1):(ant+floor(tt/h))
        y(:, i) = step_DOPRI45_b1(@f_con, (i-1)*h, y(:, i-1), h);
    end

    k = ant+floor(tt/h);

```

```

while (y(1,k) > 0.1)
    k = k+1;
    y(:, k) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, (k-1)*h, y(:, k-1), h);
end

for i = (k+1):(k + (DI/h))
    y(:, i) = step_DOPRI45_b1(@f_sin, (i-1)*h, y(:, i-1), h);
end

TT(j) = (k + (DI/h) - ant)*h;

ant = k + floor(DI/h);
end

if (vull_APD)
    [APD, DI, APics] =
        APD_DI_APics(y(1, (end-((TT(end) + TT(end-1) + TT(end-2))/h):end)), h);
else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (vull_V)
    t = [h:h:(ant-1)*h];
    y = y(:, 2:end);
else
    y = 0; t = 0;
end

end

```

D.3.2 Model en teixit

```
function [V, h, t, TT, APD, DI, APics] = ControlConstantDI_1D_v2(V0, h0, n_periodes,
Ax, At, L, DI_est, vull_APD, vull_V)

    global tt;
    global Vc;
    TT = [];

    V = [V0];
    h = [h0];
    x = [0:Ax:L];    m = length(x);

    ant = 1;

    D = 0.001;

    APD = []; DI = []; APics = [];

    for jj = 1:ceil(n_periodes/2)

        k = ant+floor(tt/At);

        for j = ant:k
            for i = 2:11
                F = f_con(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
                % els primers 10 punts incorporen el terme del pols
                V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
                h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
            end
            for i = 12:(m+1)
                F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
                V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
```

```

        h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
    end
    V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
    V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
end

j = ant+floor(tt/At);

while (V(2,j) > 0.1)
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
        V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
        h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
    end
    V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
    V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
    j = j + 1;
end

for k = j:(j + floor(DI_est/At))
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(j*At, [V(i,k), h(i,k)]);
        V(i, k+1) = V(i,k) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,k)-2*V(i,k)+ V(i-1, k))+At*F(1);
        h(i, k+1) = h(i,k) + At*F(2);
    end
    V(1, k+1) = V(2,k+1); h(1, k+1) = h(2, k+1);
    V(m+2, k+1) = V(m+1, k+1); h(m+2, k+1) = h(m+1, k+1);
end

TT(jj) = (j + floor(DI_est/At) - ant)*At;

ant = j + floor(DI_est/At);

```



```

end

%medim el temps que triga en arribar a Vc la cellula
END = length(V(1,:)); i = END - (TT(end)/At);

while (V(1, i) < 0.1)
    i = i+1;
end

t_reaccio = (i - (END - (TT(end)/At)))*At;
%definim el nou DI
DI_est = DI_est-t_reaccio;

for jj = (ceil(n_periodes/2)+1):n_periodes

    k = ant+floor(tt/At);

    for j = ant:k
        for i = 2:11
            F = f_con(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
            % els primers 10 punts incorporen el terme del pols
            V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
            h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
        end
        for i = 12:(m+1)
            F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
            V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
            h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
        end
        V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
        V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
    end
end

```

```

j = ant+floor(tt/At);

while (V(2,j) > 0.1)
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(j*At, [V(i,j), h(i,j)]);
        V(i, j+1) = V(i,j) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,j)-2*V(i,j)+ V(i-1, j))+At*F(1);
        h(i, j+1) = h(i,j) + At*F(2);
    end
    V(1, j+1) = V(2,j+1); h(1, j+1) = h(2, j+1);
    V(m+2, j+1) = V(m+1, j+1); h(m+2, j+1) = h(m+1, j+1);
    j = j + 1;
end

for k = j:(j + floor(DI_est/At))
    for i = 2:(m+1)
        F = f_sin(j*At, [V(i,k), h(i,k)]);
        V(i, k+1) = V(i,k) + D*At/(Ax^2)*(V(i+1,k)-2*V(i,k)+ V(i-1, k))+At*F(1);
        h(i, k+1) = h(i,k) + At*F(2);
    end
    V(1, k+1) = V(2,k+1); h(1, k+1) = h(2, k+1);
    V(m+2, k+1) = V(m+1, k+1); h(m+2, k+1) = h(m+1, k+1);
end

TT(jj) = (j + floor(DI_est/At) - ant)*At;

ant = j + floor(DI_est/At);

end

if (vull_APD)

    APics = zeros(1,3);

```

```

Pics_inici = [];
ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At);
for i = 1:((1/4)*n_periodes)-1
    Pics_inici(i) = max(V(1, ant+1:ant + TT((3/4)*n_periodes+i)/At));
    ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
end
Pic_mitjana_inici = sum(Pics_inici)/length(Pics_inici);

APics(1) = sum(abs(Pics_inici-Pic_mitjana_inici))/length(Pics_inici);

DI_inici = []; APD_inici = [];
j = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At+1);
while (V(1, j) < Vc); j = j+1; end
while (V(1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
for i = 1:((1/4)*n_periodes - 1)
    if (j + ceil((TT(end) + TT(end-1))/At) > length(V(1, :))); break; end
    k = j; %inici DI
    while (V(1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    DI_inici(i) = (j-k)*At;
    k = j; %inici APD
    while (V(1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
    APD_inici(i) = (j-k)*At;
end

APD(1,:) = APD_inici;
DI (1,:) = DI_inici;

tol = 1e-3;

jj = 1; while(abs(V(ceil(m/2)+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end
ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
Pics_mig = []; k = 1;
for i = 1:(1/4)*n_periodes-1

```

```

        if(ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At) > length(V(ceil(m/2) + 1, :)))
            break
        end
        Pics_mig(i) = max(V(ceil(m/2) + 1, ant+1:ant +
            ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At)));
        ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
    end
    Pic_mitjana_mig = sum(Pics_mig)/length(Pics_mig);

    APics(2) = sum(abs(Pics_mig-Pic_mitjana_mig))/length(Pics_mig);

    DI_mig = []; APD_mig = [];
    j =ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
    while (V(ceil(m/2)+1, j) < Vc); j = j+1; end
    while (V(ceil(m/2)+1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
    for i =1:((1/4)*n_periodes - 1)
        if (j + (TT(end) + TT(end-1))/At > length(V(ceil(m/2)+1, :))); break; end
        k = j; %inici DI
        while (V(ceil(m/2) + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        DI_mig(i) = (j-k)*At;
        k = j; %inici APD
        while (V(ceil(m/2) + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        APD_mig(i) = (j-k)*At;
    end

    APD(2,1:length(APD_mig)) = APD_mig;
    DI (2,1:length(DI_mig)) = DI_mig;

    jj = 1; while(abs(V(m+1, jj)) < tol); jj = jj+1; end

    Pics_final = []; k = 1;
    ant = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
    for i = 1:(1/4)*n_periodes-1

```

```

        if(ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At) > length(V(m + 1, :))); break; end
        Pics_final(i) = max(V(m+1, ant+1:ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At)));
        ant = ant + ceil(TT((3/4)*n_periodes+i)/At);
    end
    Pic_mitjana_final = sum(Pics_final)/length(Pics_final);

    APics(3) = sum(abs(Pics_final-Pic_mitjana_final))/length(Pics_final);

    DI_final = []; APD_final = [];
    j = ceil(sum(TT(1:(3/4)*n_periodes))/At) + jj;
    while (V(m+1, j) < Vc); j = j+1; end
    while (V(m+1, j) >= Vc); j = j+1; end % fi APD
    for i = 1:((1/4)*n_periodes - 1)
        if (j + (TT(end) + TT(end-1))/At > length(V(m+1, :))); break; end
        k = j; %inici DI
        while (V(m + 1, j) < Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        DI_final(i) = (j-k)*At;
        k = j; %inici APD
        while (V(m + 1, j) >= Vc && j+1 < length(V(1, :))); j = j+1; end
        APD_final(i) = (j-k)*At;
    end

    APD(3,1:length(APD_final)) = APD_final;
    DI (3,1:length(DI_final)) = DI_final;

else
    APD = 0; DI = 0; APics = 0;
end

if (vull_V)
    t = [At: At: ant*At];
    V = V(:,2:end); h = h(:,2:end);
else

```

```

V = 0; h = 0; t = 0;

end

```

D.4 Autres programmes

```

function [APD, DI, APics] = APD_DI_APics (y, At)

global Vc;

i = 1;

if (y(i) < Vc)
    while (y(i) < Vc)
        i = i+1;
    end
    j = i;
    while (y(i) > Vc)
        i = i+1;
    end
    Pic1 = max(y(j:i));
    APD_1 = (i-j)*At;
    j = i;
    while (y(i) < Vc)
        i = i+1;
    end
    DI_1 = (i-j)*At;
    j = i;
    while (y(i) > Vc)
        i = i+1;
    end
    APD_2 = (i-j)*At;
    Pic2 = max(y(j:i));

```

```

j = i;
while (y(i) < Vc)
    i = i+1;
end
DI_2 = (i-j)*At;
else
    while (y(i) > Vc)
        i = i+1;
    end
    while (y(i) < Vc)
        i = i+1;
    end
    j = i;
    while (y(i) > Vc)
        i = i+1;
    end
    Pic1 = max(y(j:i));
    APD_1 = (i-j)*At;
    j = i;
    while (y(i) < Vc)
        i = i+1;
    end
    DI_1 = (i-j)*At;
    j = i;
    while (y(i) > Vc)
        i = i+1;
    end
    APD_2 = (i-j)*At;
    Pic2 = max(y(j:i));
    j = i;
    while (y(i) < Vc)
        i = i+1;
    end
end

```

```

        DI_2 = (i-j)*At;

    end

    APD(1,1) = max(APD_1, APD_2); APD(2,1) = min(APD_1, APD_2);
    DI(1,1) = min(DI_1, DI_2); DI(2,1) = max(DI_1, DI_2);
    APics(1,1) = abs(Pic1 - Pic2);
end

```